Aus dem Neurolog. Ambulatorium der Allg. Universitätspoliklinik Basel
(Vorsteher: Prof. Dr. R. Bing.)

Die Heine-Medin'sche Krankheit mit besonderer Berücksichtigung der aktiven Immunisation.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der

Hohen Medizinischen Fakultät der Universität Basel

vorgelegt von

Irving Salan
aus New York (U.S.A.)

Druck von Rudolf Goldschagg, Freiburg im Breisgau
1936

R UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Genehmigt

von der Medizinischen Fakultät der Universität Basel

auf Antrag von Herrn Professor Dr. R. BING.

Tag der Promotion: 30. November 1936.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546702_0078

Geschichtliches.

Bis vor kurzem glaubte man allgemein, dass eine generalisierte Infektion mit dem Virus die frühzeitig auftretenden Symptome der Poliomyelitis zeitige. Aber die aus jüngster Zeit stammende Arbeit von Brodie sucht zu beweisen, dass das Virus aus dem Nasopharynx entlang dem Nervus olfactorius bis an das zentrale Nervensystem aufsteigt, und lehnt den Gedanken an eine generalisierte Infektion ab. Brodie erklärt, dass die Begleiterscheinungen der Kinderlähmung wie Malaise, Erbrechen, Fieber, Kopfschmerzen usw., als solche toxischer Natur und zwar als Ausdruck der Stimulation des zentralen Nervensystems durch den Krankheitsprozess zu werten sind.

Zum besseren Verständnis sei hier kurz auf die Geschichte der Forschungsmethoden und Resultate bei dieser Krankheit eingegangen.

Der Mann, dem wir für seine Forschungen auf dem Gebiete dieser Infektionskrankheit am meisten zu danken haben, ist Jacob v. Heine. Es sind zwar allerdings vor 1840 schon manche Fälle von Lähmung im Kindesalter mit den deutlichen Kennzeichen der spinalen Kinderlähmung beschrieben worden, zuerst von Underwood, 1784, der in seinem Buche „A Treatise of the Diseases of Childrен" eine Schwäche der unteren Extremität beschreibt, die er namentlich auf die Zähne und gastrische Störungen zurückführt, dann auch von anderen wie Jörg, Bruck, Badham. Aber v. Heine hat zuerst das klar umrissene Bild der spinalen Kinderlähmung gezeichnet.

Somit gebührt unstreitig das Verdienst, die spinale Kinderlähmung als eine Krankheitsform sui generis dargestellt zu haben, dem praktischen Arzt und Orthopäden Dr. Jacob v. Heine in Cannstatt. In seiner Arbeit „Beobachtungen über Lähmungszustände der unteren Extremität und deren Behandlung" beschrieb er eine Lähmung, welche schon in den ersten zwei Jahren, entweder nach unmittelbar vorausgegangenen Konvulsionen oder auch ohne diese und ohne alle vorangegangenen Erscheinungen gleichsam als selbständige Krankheit und unversehens auftritt. Er zeichnete das ganze Symptomenbild, wie wir es heute kennen. Auch hat v. Heine damals den Sitz der Primärerkrankung als wahrscheinlich im Rückenmark gelegen bezeichnet.

Ferner beschrieb er in einer Darstellung der Pathologie den ersten Sektionsbefund nach einer Sektion von Hutin (Nasse's Sammlung zur Kenntnis der Gehirn- und Rückenmarkskrankheit, 1825): Atrophie des Rückenmarkes; Nerven dünn und zart; Gefässe verkleinert; Muskeln wie weisse Bänder. Er glaubte an eine Läsion in den Vorderhörnern, als deren Ursache er ein seröses Exsudat infolge einer Kongestion annahm. Er beschrieb orthopädische Übungen und Hitze-Applikationen und konstruierte einen Massageapparat.

Die Natur dieser Infektionskrankheit als einer solchen kannte er wahrscheinlich nicht, obwohl Colmann einen epidemischen Ausbruch zu dieser Zeit beschrieb.

Duchenne du Boulogne gab im Jahre 1855 eine sehr genaue Beschreibung der Kinderlähmung. Er nahm an, dass die Krankheit im Rückenmark lokalisiert sei, und beschrieb das Verhalten der ergriffenen Muskeln dem faradischen Strom gegenüber, wie Erb das für galvanischen Strom getan hat.

Im Jahre 1860 liess v. Heine die zweite Auflage seines Werkes erscheinen. Er sprach sich mit aller Entschiedenheit für die Theorie der spinalen Lokalisation der Lähmung aus.

1863 brachte Cornil pathologische Beweise der spinalen Lokalisation durch positive Sektionsbefunde. Er fand die Vorderstränge des Rückenmarks verdünnt und eine Atrophie der Ganglienzellen.

Laborde, Vulpian, Prevost, Clark und andere wiesen als die Ursachen der Erkrankung Atrophie der Vorderhörner und Verminderung der Ganglienzellen nach.

Charcot wies auf die herdförmige Erkrankung der nutritiven Centren in den Vorderhorn-Ganglienzellen hin und behauptete, die Erkrankung dieser sei das Primäre und die Atrophie der Muskeln das Sekundäre.

Vogt hat 1859 einige Fälle der Lähmung bei Erwachsenen beschrieben und die Tatsache der Identität dieser Lähmung mit der der Kinder entdeckt.

Obwohl die pathologischen Veränderungen meist in den Vorderhörner sitzen, fand Wickman ähnliche Degenerationen häufig in der Clark'schen Säule des unteren Thorakal- und oberen Lumbalmarks.

Rissler und nachher Wickman, Forssner u. Sjovall, Harbitz u. Scheel, Strauss, J. Hoffmann et alii, wiesen Veränderungen im verlängerten Mark nach, die dem Befund im Rückenmark ähnelten. Solche Erkrankungen der Medulla oblongata werden in fast jedem tödlich verlaufenden Falle der Heine-Medin'schen Krankheit gefunden.

Redlich ist der Entdecker der Zeichen einer Inflamation im eigentlichen Gehirn. Harbitz u. Scheel zeigten, dass die Hirnbasis im Bereiche der Fossa Sylvii in stärkerem Masse als die oberflächlichen Windungen beteiligt ist und dass die Hirnmeningen, vor allem in der Gegend der Fossa Sylvii, an dem Krankheitsprozess beteiligt werden.

Jagic, Bing und Mott konnten sekundäre Degeneration in den Strängen von Cower, Flechsig, Goll und Burdach nachweisen. Diese Veränderungen sind dieselben wie in den vorderen Wurzeln.

Der Nachweis pathologischer Veränderungen in der Brücke während des Transitionsstadiums stammt gleichfalls von Bing und Jagic.

Eisenlohr, Lamy und Rossi beschrieben sklerotische Veränderungen in verschiedenen Gebieten des Gehirns.

Epidemiologie.

Der erste, der eine wirkliche Epidemie beschrieb, war Bergenholtz, der im Jahre 1881 in Nordschweden 18 Fälle von Lähmungen als Heine-Medin'sche Erkrankungen diagnostizierte. Vor Bergenholtz findet sich in der Literatur nur eine von Colmer stammende Beschreibung einer Epidemie in Amerika. Bei allen 11 Fällen, die im Herbst 1841 in Louisiana vorgekommen waren, waren die Erkrankten weniger als 2 Jahre alt.

Es blieb aber Medin vorbehalten, eine genaue Beschreibung des epidemischen Bildes der Krankheit zu geben. Im Jahre 1887 sah er 2 Fälle im Mai, 1 im Juni und 2 im Juli. Darauf traten die Erkrankungen häufiger auf: in der Zeit vom 9. August bis 23. September stellte er 29 Fälle fest. Zweimal sah er mehrere Kinder derselben Familie, die innerhalb eines Zeitraumes von wenigen Tagen an spinaler Kinderlähmung erkrankten. Er nahm an, dass der Sitz der Erkrankung nicht nur spinal, sondern wahrscheinlich auch cerebral, bulbär oder peripher gelegen sei. Wickman, einer der ersten, die das epidemische Auftreten der Krankheit erkannten, schlug vor, die Kinderlähmung als Heine-Medin'sche Krankheit zu bezeichnen.

Wickman beschrieb 1000 Fälle. Er stellte fest:

1) Die Krankheit tritt meistens im Spätsommer und im Frühherbst, zwischen Juli und November auf.
2) Meistens werden Kinder bis zum fünften Altersjahr, viel seltener auch Erwachsene betroffen.
3) Die Inkubationszeit beträgt gewöhnlich 8 Tage, manchmal aber auch 1—14 Tage*).
4) Die Krankheit ist vermutlich nicht durch Luft, Nahrung oder Wasser übertragbar.
5) Verschiedene Kinder, die der gleichen Infektion ausgesetzt sind, erkranken zu verschiedenen Zeitpunkten, einige nach 5, andere nach 7, wie auch nach 10 Tagen.
6) Die Krankheit wird wahrscheinlich durch Kontakt übertragen.

*) Bei Inokulation von Affen war die Inkubationszeit 9—10 Tage, mindestens jedoch 4 und höchstens 33 Tage (Flexner u. Lewis).

7) Abortive Fälle sind keine Seltenheit.
8) Es gibt Keimträger, welche selbst für die Krankheit immun sind.
9) Bei einer Epidemie kann der erste Fall meist auf Verschleppung aus einer verseuchten Gegend zurückgeführt werden. Schulepidemien sind häufig. Anscheinend unterstützen Eisenbahn, Strassen usw. die Verbreitung der Krankheit.
10) Die Virulenz der Krankheit hängt nicht von der Bevölkerungsdichte einer Gegend ab, auch auf dem Lande kommen Epidemien vor.

Wickman glaubte nicht, dass Hunde, Hühner oder andere Tiere für Poliomyelitis empfindlich sind, auch nicht, dass sie Träger der Krankheit seien.

Im Jahre 1907 brach in Amerika eine Epidemie aus. Wahrscheinlich wurde die Krankheit von Europa eingeschleppt, denn dieselbe war in den skandinavischen Ländern schon seit 20 Jahren verbreitet. Im Jahre 1909 nahm die Epidemie in der Union zu und erschien auch in Kanada. Die Seuche dehnte sich nach dem Westen in immer grösser werdendem Masstabe aus.

Erst seit den letzten 150 Jahren ist uns diese Seuche bekannt. Sie hat an Stärke, Virulenz und Zahl der Todesfälle auf der ganzen Erde zugenommen. Ohne Zweifel haben der stark gewachsene Verkehr und die moderne Lebensweise die epidemische Form der spinalen Kinderlähmung ins Leben gerufen.

Im Jahre 1909 wurden Fälle in Form einer Epidemie in Cuba beschrieben; dies ist die erste Schilderung eines epidemischen Ausbruches in den Tropen. Offenbar gab es keine solche Krankheit in Cuba vor 1907. Lovett glaubt, dass die Krankheit von der in New York herrschenden Epidemie nach Habana verschleppt wurde.

Im Jahre 1916 brach in New York eine neue Epidemie aus, die sich gegen Süden und Westen ausdehnte.

Es ist kaum möglich, dass spontan Empfänglichkeit für diese Krankheit entstanden ist. Wahrscheinlich ist die Virulenz gewachsen und die Infektiosität vergrössert worden. Sicher ist, dass die Mortalität gesteigert ist und dass Erwachsene sowohl wie Kinder im ersten Lebensjahre jetzt öfters mitbetroffen sind als früher. Das Gehirn scheint stärker betroffen zu sein, als es bei den sporadischen Fällen der Fall war, und die Zahl der abortiven Fälle vermehrt sich.

Ätiologie.

Seit Underwood sind 150 Jahre vergangen, ohne dass wir bestimmte Kenntnisse über die Ursache dieser Krankheit haben. Strümpell und nach ihm Pierre Marie stellten im Jahre 1887 die Behauptung auf, die Krankheit sei ein akuter infektiöser Prozess per se und sie könne in epidemischer Form auftreten. Aber sie ahnten nichts von der spezifischen Form des Erregers. Andere,

die ihnen folgten, nahmen an, dass ein Trauma, eine Erkältung, eine vererbte Krankheit, Rachitis, Tuberkulose und Syphilis die Ursache wären. Heine behauptete, sie wäre durch eine Kompression des Rückenmarks durch ein entzündliches Exsudat verursacht. Medin und sein Assistent Rissler haben Schnitte vom Rückenmark hergestellt und das gefärbte Präparat mikroskopisch untersucht; sie fanden aber keine Bakterien.

Viele Mikroorganismen sind isoliert worden, — — Diplococcus, Pneumococcus, Meningococcus und Staphylococcus — — nur können wir nichts Bestimmtes daraus entnehmen.

Wickman hatte die erste Gelegenheit, eine grosse Epidemie aus nächster Nähe zu sehen während des grossen Aufruhrs von 1905 in Schweden. Er äusserte sich seinem Lehrer Medin gegenüber, dass die Krankheit eine akute Infektion sei und dass ihre verschiedenen Erscheinungsformen auf dieselbe Krankheit zurückführten. Ferner begründete er mit seiner Beschreibung über die Verbreitung der Krankheit die Epidemiologie der Poliomyelitis.

Nachdem die ansteckende Eigenschaft der Krankheit festgestellt war, wurde der nächste Schritt, die Erforschung der Ursache, mit erneutem Mut vorgenommen. Im Jahre 1908 wurde die erste schwere Stufe durch Landsteiner u. Popper in Paris überwunden. Sie konnten mit Erfolg die Krankheit auf Affen übertragen. Später übertrugen Flexner u. Lewis in New York, Römer u. Joseph in München, Leiner u. v. Wiesner in Wien und Landsteiner u. Levaditi in Paris die Krankheit von einem Affen zum anderen. Auch bewiesen Flexner u. Lewis, dass andere Tiere meist refraktorisch sind.

Der nächste Markstein in der Entwicklung unserer Kenntnisse über die Ursache der spinalen Kinderlähmung waren die beinahe gleichzeitigen Beobachtungen von Landsteiner u. Levaditi sowie Flexner u. Lewis; sie fanden, dass Berkefeld-Filtrate infektiösen Materials den spezifischen Erreger enthalten. Es ist also ein filtrierbares Virus, das Flexner „einen winzigen filtrierbaren Micro-Organismus, der schon auf künstlichem Nährboden gezüchtet wird und als solcher klar sichtbar mit den höheren Objektiven des Microscops ist" nannte. Es wurde beobachtet, dass nicht nur das Filtrat toxisch ist, sondern auch das zurückbleibende Material, das aber weniger toxisch wirkt.

Bei der Inkubation eines aktiven Berkefeld-Filtrates von fünfzehn Tagen konnte Levaditi im Jahre 1910 eine grosse Zahl von kleinen Körperchen nachweisen, die durch die Löffler-Methode tief rot gefärbt werden. Wenn man dieses inkubierte Filtrat Affen injiziert, so ruft es eine Paralyse hervor. Flexner, Noguchi, Amoss und andere Mitarbeiter des Rockefeller-Institutes arbeiteten weiter mit diesen Körperchen, die sie „globoid bodies" nannten. Infektionsversuche mit solchen Kulturen fallen gelegentlich positiv aus.

Es ist vielleicht nicht reiner Zufall, dass das Vorkommen von Streptokokken nicht nur bei anderen Virus-Erkrankungen, wie Encephalitis und Masern, sondern auch bei Poliomyelitis ein sehr häufiger Befund ist. Was den Scharlach anbetrifft, so stehen heute bekanntlich eine Anzahl Autoren auf dem Standpunkt, dass neben der Toxinwirkung der Streptokokken noch ein filtrierbares Virus an der Aetiologie der Krankheit beteiligt ist. Rosenow und seine Mitarbeiter gaben folgende Tatsachen bekannt:

> Immunologisch spezifische Streptokokken befinden sich regelmässig in den Geweben von an Poliomyelitis Erkrankten und sind in der Spinalflüssigkeit bei akuten Fällen nachweisbar.

Die aktive Ursache der Poliomyelitis, nach Befund von Landsteiner u. a. ist ein filtrierbares Virus. Es dringt durch den Porzellanfilter hindurch. Nicht nur das Filtrat, sondern auch der Rest ist toxisch wirkend. Das Virus bleibt aktiv in 50prozentigem Glyzerin. Es ist resistent gegen kleine Temperatur-Schwankungen und kann in einem Eisbehälter 50 Tage aufbewahrt bleiben, ohne an seiner Virulenz Schaden zu nehmen. Erhitzung bis 50 Grad C. während einer halben Stunde beseitigt die Virulenz. Brodie infizierte erfolgreich Affen mit drei Jahre lang in Glyzerin aufbewahrtem Virus.

Die „globoid bodies" können auf menschlichem Ascites-Agar gedeihen. Da bauen sie Kolonien, oft in Ketten. Eine Injektion dieses Kultur-Materials in die Bauchhöhle eines Affen erzeugt eine Poliomyelitis.

Der Forscher Wickman war der Ansicht, dass das infektiöse Agens seine Eintrittspforte im Verdauungstrakt und auch im respiratorischen System habe, aber frühere Versuche, Affen die Krankheit durch Virus mittelst Futter zu übertragen, blieben ohne Erfolg. Nur Leiner u. v. Wiesner konnten über zwei Erfolge berichten. Einige Autoren beschrieben Epidemien, bei welchen Milch oder Wasser als Ursache der Verbreitung beschuldigt werden. Versuche im Rockefeller-Institut in Amerika ergaben keine positiven Befunde der Erregung der Krankheit durch Virus-Futter. Man kann wohl sagen, dass Infektion auf diesem Wege selten ist.

Jedenfalls glaubte man, dass die Infektion eine allgemeine sei. Die frühzeitigen Symptome wie Kopfschmerzen, Erbrechen, Fieber, Obstipation oder Durchfall, Kongestion des Halses und des Pharynx führten zu dieser Annahme.

Charcot u. Joffroy, die unter den ersten waren, die die Pathologie der Krankheit studierten, kamen zu folgendem Schluss: dieselbe sei ein parenchymatöser Prozess: die vom Virus angeriffenen Ganglienzellen würden zerstört, und eine inflammatorische Reaktion sei die Folge.

Diese Theorie von Charcot u. Joffroy wurde von einer Reihe von Forschern verneint, die der Ansicht waren, dass das ganze Bild auf eine Inflammation hinweise und dass die Ganglienzellen nicht einmal angegriffen werden; aber sie konnten sich nicht erklären, wieso

erstens das klinische Syndrom eine systemische Krankheit darstelle, während das pathologische Bild deutlich eine lokalisierte Affektion bewies, und zweitens, warum die pathologischen Änderungen sich auf die Vorderhörner beschränkten, ohne sich wie bei einer Quer-Myelitis auszubreiten.

Pierre Marie glaubte auf Grund der Forschungen von Kady über Blutversorgung der Vorderhörner durch die Zentralarterie annehmen zu dürfen, dass der krankhafte Prozess eine Thrombose oder Embolie derselben sei. Seine Theorie wurde unterstützt durch Beschreibung von Mott, Money, Batten et alii, durch Experimente von Hoche und Marinesco, und sie wurde überall angenommen.

Wickman aber bestritt diese Theorie. Er wies daraufhin, dass

1) In den meisten Fällen keine Embolien oder Thrombosen bewiesen werden können.
2) Der nekrotische Bezirk, charakteristisch für Embolie, bei Poliomyelitis nie nachgewiesen worden sei.
3) Bei anderen Krankheiten von embolischem Charakter, wie z. B. Caisson-Krankheit, Endocarditis ulcerosa der Beweis noch nicht erbracht ist, dass die graue Substanz bevorzugt wird.
4) Der krankhafte Prozess sich in den meisten Fällen nicht im Zusammenhang mit der Zentralarterie zeigte, sondern mit dem Verlauf des Lymphstroms. Die Rundzellen-Anhäufungen, welche man im histologischen Schnitt findet, sind allerdings nicht vom Blutstrom gekommen, sondern von den perivaskulären Lymphbahnen.

Er verglich den Ausbreitungsmodus mit dem der Lyssa. Die Tatsache der Übertragung der Krankheit von Mensch zu Affen und von Affen zu Affen durch direkte Injektion in das Cerebrospinalsystem des Empfängers spricht für den zentralen Sitz des Prozesses im Hirn und Rückenmark. Schon im Jahre 1914 wurden die Arbeiten von Flexner u. Noguchi als dafür beweisend anerkannt. Fraglich ist nur, wie das Virus das Rückenmark ohne Infektion des Blutsystems erreicht. Wickman glaubte fest auf Basis seiner eigenen und der von Flexner u. Lewis, Levaditi und Landsteiner durchgeführten Experimente, dass das Gift durch die Lymphbahnen der Nerven der Cerebrospinal-Achse zugeführt werde.

Die Forschungen zeigten ein intimes Verhältnis zwischen dem Ort einer Inokulation und dem Sitz der Paralyse. Man fand, dass eine inokulierte Extremität zuerst befallen wird, und es wurde deshalb angenommen, dass das Virus den kürzesten Weg zum Rückenmark durch nervenbegleitende Lymphbahnen nimmt. Wickman verglich den Infektionsverlauf mit dem der Lyssa, wie eben Leiner u. v. Wiesner ihn mit dem des Tetanus verglichen hatten.

Neuerdings wurden von Seiten Brodie's nachgewiesen, dass das Virus von der Nasenrachen-Schleimhaut aus neurotropisch in das Zentralnervensystem gelange, wo es von bestimmten Zellen resorbiert wird. Er betrachtet diese Krankheit als eine rein neurotro-

pische. Der locus minoris resistentiae sollen die Vorderhorn-Ganglienzellen sein und in erster Linie diejenigen der Intumescentia lumbosacralis. Das Ergriffenwerden der Ganglienzellen ist primär und nicht infolge einer generalisierten Infektion. Als Zeichen dafür gelten die Arbeiten von S. D. Kramer, der Läsionen in den Vorderhörnern von inokulierten Affen fand, bevor sie irgendwelche klinischen Symptome hervorriefen. Die klinischen Befunde, die einer generalisierten Infektion ähneln, sind als ausgelöste Momente des Befalls verschiedener Stellen des Nervensystems angenommen worden.

Die heutige Meinung über die Verbreitungsart der Krankheit ist die der Tröpfchen-Infektion. Bei vielen Leuten, Kindern und Erwachsenen, die keine klinischen Symptome einer Krankheit zeigen, lässt sich das Virus auf der Nasen-Mucosa nachweisen. Auf der Rachenschleimhaut soll der Erreger sich unter Umständen jahrelang halten können. Direkte Übertragung von Mensch zu Mensch, homogene Infektkette, ist weitaus die hauptsächlichste Ursache der Verbreitung. Meistens spielen Keimträger die grösste Rolle und Erkrankte eine geringere.

Pathologisch-Anatomisches.

Die frühesten pathologischen Studien über Poliomyelitis wurden an chronischen Fällen vorgenommen und die beschriebenen Läsionen waren die atrophischen Narben der Rückenmark-Vorderhörner. Mit dem Erwerb besserer klinischer Kenntnisse des akuten Stadiums, wurde die Betonung der Pathologie auf die frühzeitigen morphologischen Veränderungen im Rückenmark gelegt und die Forschung besonders auf die weitere Ausbildung der chronischen Form gerichtet. Diese neueren Studien wurden auf zwei Arten ausgeführt: durch sofortige Obduktion der fatalen Fälle und durch Untersuchungen an Affen. Infolge der weitgehenden Übereinstimmung des pathologischen Befundes bei Affen und Menschen und der Möglichkeit die anatomischen Untersuchungen in jedem beliebigen Stadium vorzunehmen, ist das von erkrankten Affen stammende Material für das Studium der pathologisch-anatomischen Veränderungen der Poliomyelitis besonders gut geeignet. Nur sind die Veränderungen an den nicht nervösen Organen der Affen wenig ausgeprägt. Da die Läsionen des zentralen Nervensystems von primärer Wichtigkeit sind, und behauptet wird, daß andere Veränderungen sekundär entstehen, werden hier nur nervöse bzw. den nervösen nahestehende Veränderungen betrachtet. Sie sind allerdings nicht alleinstehend (Rißler, Strauß, Harbitz und Scheel und Wickman), doch sollen die nicht nervösen Veränderungen die meist in trüber Schwellung der parenchymatösen Organe bestehen, weniger mit der Krankheit zusammenhängen.

Makroskopisch werden die Meningen hyperaemisch und oedematös gefunden. Die Dura ist etwas gespannt. Die größeren Gefäße in der Pia des Rückenmarks sind auffallend erweitert, obwohl es sich augenscheinlich nicht um eine Exsudation oder sonstige entzündliche Veränderung handelt. Es gibt wenige Fälle, bei denen Vermehrung der cerebro-spinalen Flüssigkeit festgestellt wurde. Die Ventrikel enthalten in der Regel keine Flüssigkeit, obwohl hie und da mit Blut vermischtes Serum gefunden wurde. Die Windungen des Gehirns sind zuweilen leicht abgeflacht, die Rinde ist etwas geschwollen und weist einen rötlichen Farbton auf. Die Scheidungslinie zwischen der Rinde und der weissen Substanz ist undeutlich. Auf dem Schnitt hat das Gehirn wie auch das Rückenmark ein nasses durchsichtiges oedematöses Aussehen. Kleine Hämorrhagien erscheinen in den unmittelbar unter der Rinde gelegenen Bezirken und die auf dem Schnitt durch das Centrum semiovale sichtbaren Kapillaren sind erweitert.

Die graue Substanz des Rückenmarks erscheint entweder deutlich rot oder auch bräunlichrot und die Demarkationslinie zwischen ihr und den weißen Strängen ist verschwunden, so daß beide ineinander übergehen. Öfters ist die graue Substanz angeschwollen und überschreitet die normale Grenze zwischen weißer und grauer Substanz. Kleine punktförmige Hämorrhagien können sich sowohl in den Vorderhörnern als auch in den Hinterhörnern vorfinden. Die Farbe der beiden Hörner desselben Niveaus variiert gelegentlich, da die Stärke der Entzündung denselben Schwankungen unterliegt. Auch die weiße Substanz zeigt Veränderungen in der Farbe; zuweilen trifft man in der ganzen weißen Substanz, zuweilen nur in einzelnen unregelmäßigen Abschnitten derselben einen eigenartigen, etwas grauen und durchsichtigen Farbton. Wickman beobachtete diese Veränderungen gelegentlich, aber in der Regel fand er die weiße Substanz normal. In der New Yorker Epidemie von 1907 waren nach dem Bericht von Strauss diese Veränderungen in der weissen Substanz sehr deutlich und schienen ebenso charakteristisch zu sein wie diejenigen der grauen Substanz. Daß es sich um eine seröse Transudation in das Rückenmark handelt, wird sowohl durch das feuchte Aussehen als durch die Tatsache bewiesen, daß die graue Substanz sich leicht über das allgemeine Niveau erhebt.

Das histologische Bild des poliomyelitisch-erkrankten Rückenmarks zeigt Hyperämie, Rundzelleninfiltrate der Meningen mit vorwiegend mononucleären Formen und Rundzellenhäufungen längs der Gefäße der weißen und der grauen Substanz. Nach Wickman und Strauss sind diese Rundzellenhäufungen meist förmliche Zellenmäntel, die sich hauptsächlich in den intraadventiziellen, weniger in den perivasculären Lymphräumen befinden. Am stärksten sind die Gefäße der Vorderhörner am Prozeß beteiligt, die Venen mehr als die Arterien. In der grauen Substanz findet man diffuse und herdförmige entzündliche Infiltrate, Vermehrung der Gliazellen, Hyperämie, nicht selten Hämorrhagien, Oedem, und zwar in größerer Inten-

sität in den Vorderhörnern als in den Hinterhörnern, ferner schwere Veränderungen der Ganglienzellen, besonders die Zerstörung von motorischen Nervenfasern, Vermehrung der Rundzellen in den Gefäßen. Analog sind die Veränderungen bei der Erkrankung der Medulla oblongata und des Pons, und histologische Bilder von meningealen und längs der Gefäße in die Hirnsubstanz sich erstreckenden Infiltraten werden häufig auch im Hirnstamm und in der Rinde gefunden, wenngleich die Intensität der Veränderungen hier geringer zu sein pflegt. Auch in den basalen Ganglien und im Cerebellum kommen Läsionen vor.

Den höchsten Grad der pathologischen Alteration trifft man gewöhnlich in jenen Rückenmarkshöhen an, die dem von Lähmungen am stärksten befallenen Körperteil entsprechen. Peabody, Draper und Dochez erklären die vorwiegenden Schädigungen in der Höhe der Cervikal- und Lumbal-Plexen folgendermaßen: „Die Folgen die sich an den Nervenzellen selbst äußern, sind entweder abhängig von den vaskulären Alterationen (zelluläres Exsudat, Hämorrhagien, Oedem) oder von einer direkten Wirkung des Toxins. Diese höhere Wichtigkeit des vaskulären Systems in der Bestimmung der nervösen Läsionen erklärt, warum die Cervikal- und Lumbal-Anschwellungen des Rückenmarks hauptsächlich betroffen sind und warum die Vorderhörner der grauen Substanz mehr als deren Hinterhörner oder die weisse Substanz angegriffen werden. Denn diese Gebiete des Rückenmarks haben die beste Blutversorgung. Ferner hängt die Häufigkeit der asymmetrischen Verteilung der Läsionen von der Unregelmäßigkeit des Abgangs von rückenmarkversorgenden Gefässen in den verschiedenen Niveaus ab."

Römer und Kino versuchten die Frage durch den Hinweis auf den Reichtum der erkrankten Stellen an Lymphgefäßen zu beantworten.

Nach dem Ergebnis der Experimentaluntersuchungen kann man annehmen, daß nicht die angeführten Faktoren, sondern eine besondere Affinität des Virus für bestimmte Teile des Zentralnervensystems, sei es der nervösen Substanz bzw. der Ganglienzellen, oder sei es auch des Stützgewebes, die Angriffspunkte des Virus und damit die Eigentümlichkeit des Krankheitsbildes bedingt.

Der Grad der Zerstörung der motorischen Ganglienzellen und die Entwicklung der Gefäßinfiltrate geht in den einzelnen Fällen nicht immer parallel. So kann man frische Fälle sehen, in denen der Zerfall der Ganglienzellen durchaus dominiert und die Gefäßinfiltrate schwach entwickelt sind, während andere Male, bevor die Ganglienveränderungen weit vorgeschritten sind, schon mächtige Infiltrate längs der Gefäße bestehen.

Die polynucleären Leukocyten, die im Beginne des Prozesses auswandern und in den Infiltraten des Markes erscheinen, enthalten neutrophile und auch eosinophile Granula; sie zeigen oft ausgeprägten Kernzerfall. Die später vorherrschenden mononucleären Zellen sind

teils Lymphocyten, teils von W i c k m a n als sogenannte Polyblasten angesprochene Zellen mit öfters gekerbten, verschieden geformten, blaß gefärbten Kernen (und mit reichlicherem Protoplasma als Lymphocyten) neben spärlichen Plasmazellen, großen Lymphocyten und fixen Gewebszellen. Bilder, die an den Ganglienzellen beobachtet werden, sind Veränderungen und Schwund der N i ß l - Körperchen, Schwellung und körniger Zerfall des Protoplasmas und Zerstörung der Kerne. In die degenerierenden Ganglienzellen dringen Wanderzellen ein, und zwar polynucläre Leukocyten und einkernige Zellen (Polyblasten). Diese Zellen sind es, die die Zerfallsprodukte der Ganglienzellen und auch Leukocyten und deren Bruchstücke durch Phagocytose (Neuronophagie) in sich aufnehmen.

Nach Aublauf des akuten Stadiums erfolgt die Beseitigung der zerstörten Gewebsbestandteile und schließlich die Bildung einer aus sklerotischem Gewebe bestehenden, neugebildete Gefäße enthaltenden Narbe. Im Bereich der entzündet gewesenen Stellen fehlen die Ganglienzellen oder sind atrophisch; als Folge der Zerstörungsprozesse findet man Nervendegenerationen und Atrophien der gelähmten Muskeln.

Am Liquor cerebrospinalis wurde bei Affen während des Inkubationsstadiums im akuten Stadium erhöhter Druck, Vermehrung der Flüssigkeitsmenge und leichte Trübung der Flüssigkeit beobachtet, ferner eine Vermehrung der Leukocyten unter denen zunächst polynucläre, später kleine und grosse mononucläre Zellen in der Mehrzahl vorkommen.

Ähnlich sind die Befunde bei der akuten menschlichen Erkrankung. Auch hier wurde Vermehrung des Zell- und Eiweißgehaltes gefunden. An der Zellvermehrung sind gewöhnlich Lymphocyten und große mononucleären Zellen vorwiegend beteiligt, wenn auch in den frühen Stadien polynucleäre Zellen überwiegen können. Nach einiger Zeit geht die Zellenvermehrung zurück. Der Globulingehalt ist in den ersten 24 Stunden nur wenig erhöht, steigt aber dann bis zum dritten Tage an und besteht länger als die Zellvermehrung.

Symptomatologie.

Die initiellen Symptomenkomplexe der spinalen Kinderlähmung sind bei fast allen Krankheitsformen die gleichen. Der Beginn der Krankheit mag schleichend sein, doch tritt das Leiden in den meisten Fällen ganz plötzlich auf. Drei Arten des Eintretens lassen sich unterscheiden. In einer verhältnismäßig kleinen Zahl der Fälle, fängt die Paralyse ohne warnende Symptome an. In einer anderen kleinen Zahl von Fällen bemerkt man eine Periode der Remission im Verlauf der Krankheit. In bei weitaus der grössten Mehrzahl der Fälle progredieren die Symptome geschwind und ununterbrochen. Die frühzeitigen

Merkmale sind Kopfweh, Fieber, Erbrechen, Obstipation oder Diarrhoe und nicht selten Kongestion des Halses und Rachens. Das Fieber kann bis 40 Grad C. oder höher steigen. Häufiger ist es nur zwischen 38 Grad C. und 39,6 Grad C. Es läuft in keiner bestimmten Kurve und hält gewöhnlich von 4 bis 10 Tagen an, um bei Lyse eher als bei Krise zu fallen. Schmerzen in den Gliedern und Nackenstarre kommen vor und Empfindlichkeit ist ein häufiges und hervorragendes Symptom. Diese Hyperästhesie kann ganz ausgesprochen und verbreitet sein, aber gewöhnlich ist sie nur über den großen Nervbahnen ausgesprochen und nur merkbar durch ziemlich starken Druck. Dagegen findet man fast nie eine Hypoaesthesie oder eine Anaesthesie. Die gewöhnlich kurzdauernden Schmerzen an Nacken, Rücken, Bauch oder Extremitäten werden manchmal sehr beträchtlich und die Patienten benötigen daher oft Sedative.

Aber das einzige pathognomomische Symptom der Krankheit ist die Paralyse, die gewöhnlich subkortikalen Typs ist. Meist sind die Extremitäten, in erster Linie die Beine, seltener der Rumpf oder der Kopf betroffen. Sehr schnell, innerhalb von wenigen Tagen hat die Lähmung ihre größte Ausbreitung und ihren Höhepunkt erreicht. In einigen Fällen tritt eine völlige Restitution ein, aber im Durchschnitt erholen sich nur wenige Muskeln und nur bis zu einem gewissen Punkt. Die Lähmung ist schlaff, die Reflexe sind herabgesetzt, die Reaktion auf faradische und galvanische Erregung ist verändert; Atrophie, Kontrakturen und Deformitäten sind bei anhaltender Lähmung die Folge.

Ein wichtiges Symptom ist Schläfrigkeit wechselnd mit Irritabilität. Dieser Zustand kann in einen soporösen, mehrere Tage anhaltenden Zustand übergehen. Delirien dagegen kommen selten vor. Tremor und Zuckungen von Muskelgruppen sind oft frühzeitige Symptome einer nachfolgenden Paralyse. Ataxie, sowie Konvulsionen kommen vor, jedoch selten. Zeichen von Meningismus, die früh vorkommen, sind anteroposterior Steifigkeit des Nackens und Rückens, mit einem leichten Kernig, mit Brudzinski und Macewen Phänomene.

Am Anfang der Krankheit sind die tiefen Reflexe häufig gesteigert und beiseitig gleich. Babinski und Fußklonus können vorhanden sein. Später werden die Reflexe ungleich und vermindert oder verwischt, vor allem, wenn eine Paralyse auftritt. Haut-Reflexe bleiben intakt. Pupillen sind gleich weit und Pupillenreflexe bleiben immer normal. Wenn in äußerst seltenen Fällen die Kontraktion nach Licht-Einwurf verlangsamt ist, könnte der zu hohe Liquor-Druck angeschuldigt werden.

Harnretention kommt auch vor, aber häufiger gibt es nur Schwierigkeiten beim Lösen. Bei schwer gelähmten Patienten findet man eine Inkontinenz.

Eine Schilderung der Frühsymptome genügt nicht um ein klares Bild der Krankheit herzustellen, denn es gibt große Schwankungen in der Schwere und Form der Symptome bei den verschiedenen Epide-

mien und insbesondere bei verschiedenen Patienten. Bei einigen Patienten sind Zeichen des Meningismus besonders ausgeprägt; bei anderen dagegen receptiv-sensorische Störungen; bei noch anderen der Schmerz und die Hyperaesthesie; bei einigen Tremor, muskuläre Zuckungen und andere motorische Phänomene; und zeitweilen bei einigen Dysfunktion des Gastrointestinal- oder oberen Luft-Traktus.

In Hinsicht auf den Verlauf der Krankheit, den Sitz der Paralyse und das Hervortreten der einzelnen Symptome sind mehrere Beschreibungen der Krankheitstypen gegeben worden. Nach Wickman sollte die spinale Kinderlähmung folgendermaßen eingeteilt werden:

1) Die Spinale, Poliomyelitische Form. Diese ist die klassische Form der Kinderlähmung, wie sie so häufig in Epidemien auftritt.
2) Die Aszendierende oder Deszendierende Form. Diese ähnelt der Landry'schen Paralyse. Die Lähmung kann binnen kurzer Zeit über das ganze Rückenmark auf- oder absteigen, und wenn die respiratorischen Muskeln gelähmt werden, erfolgt der Tod.
3) Die Bulbäre oder Pontine Form. Hier kommt es zum Syndrom einer mehr oder minder kompletten Bulbärparalyse. Besonders oft scheint das Facialiskerngebiet befallen zu werden. Daneben sieht man aber auch Lähmungen der Kerne von III., IV., VI. und XII., wohingegen der motorische V. selten betroffen wird.
4) Die Enzephalitische Form. Der Beginn ist durch mehrere Stunden dauernde, generalisierte Konvulsionen gekennzeichnet; danach folgt eine Hemiplegie oder eine Paraplegie. Herabsinken der Sinnesfähigkeit, und athetotische oder choreatische Bewegungen können hinzukommen.
5) Die Ataxische Form. Der Patient hat schwersten Kopfschmerz, Schwindelgefühl, Erbrechen bei Kopfbewegung, cerebellare Ataxie der Sprache und der Spinalmuskeln und Augenzittern.
6) Die Polyneuritische Form. Sie ist ausgezeichnet durch starke Druckempfindlichkeit der peripheren Nerven und Sensibilitätsstörungen neben motorischen Paresen. Die Sehnenreflexe sind herabgesetzt.
7) Die Meningitische Form. Diese ähnelt sehr der abortiven Form, aber die Symptome sind heftiger und anhaltender.
8) Die Abortive Form. Hier progrediert die Krankheit nicht weiter als bis zum Stadium der Invasion des subarachnoidalen Raumes mit den darauf beruhenden meningealen Symptomen.
9) Gemischte Formen. Hier können Kombinationen von spinalen und cerebralen Läsionen vorhanden sein.

Aber trotz der verschiedenen Lokalisation des Primärherdes lassen die verschiedenen Formen der Heine-Medin'schen Krankheit sich einigermaßen gruppieren. Es empfiehlt sich den Verlauf der Poliomyelitis, wie üblich, in vier Stadien zu teilen:

1) Das infektiöse Stadium. Nach einer Inkubationszeit von durchschnittlich einer Woche treten Prodromalerscheinungen auf, welche bisweilen einen Tag, unter Umständen auch mehrere anhalten, und ihrer Geringfügigkeit wegen nicht selten übersehen werden. Der Patient ist ziemlich plötzlich durch Kopfschmerz, Malaise, Erbrechen, Übelkeitsgefühl, Diarrhoe und bisweilen Konvulsionen benommen. Die Temperatur steigt bis ungefähr 40 Grad C. Dabei pflegt der Puls frequenter zu sein, als es dem Fieber entspricht. Herpes febrilis kommt kaum vor; häufiger ist der Herpes zoster. Der Respirationstrakt weist gewöhnlich mässige Ent-

zündungserscheinungen auf. Schnupfen, von einer leichten Angina und Conjunktivitis begleitet, ist eine häufige Erscheinung. Zeichen von meningealem Reiz können hinzutreten. Kleine, unkontrollierbare Bewegungen sind an den Fingern und Händen zu beobachten. Der Liquor ist klar, der Druck erhöht, Eiweiss und Zellen sind vermehrt.

2) Das Lähmungsstadium. Die Lähmung der Muskeln wird am zweiten oder dritten Tag bemerkt. Gewöhnlich erwachen die Kinder mit einer voll ausgebildeten, schlaffen, motorischen Lähmung (Morning Paralysis). Jedoch kann die Lähmung sich auch langsamer ausbilden. Die Ausdehnung der Lähmungen schwankt in weiten Grenzen, jedoch sind sie in weitaus den meisten Fällen nur im Rückenmarksgebiet allein lokalisiert. Das Gewöhnliche ist die schlaffe, hypotonische Paraplegie beider Beine, doch sieht man häufig auch Lähmung eines Beines, eines oder beider Arme, Kombinationen beider, sowie Rumpf-, besonders Bauchmuskellähmung. Die Sehnenreflexe, sowie die abdominellen Reflexe sind nicht auszulösen oder sehr herabgesetzt. Die Sensibilität bleibt normal. Die Muskeln können besonders empfindlich auf Druck oder Gelenkbewegung sein. Werden die Brustmuskulatur und das Zwerchfell gelähmt, so wird die Prognose sehr ungünstig. Hals, Blase und Mastdarm werden fast immer verschont. Bei Epidemien kann im Lähmungsstadium die Mortalität der Krankheit sehr hoch sein, bis über 20 Prozent. Sporadische Fälle dagegen zeigen eine viel geringere Sterblichkeit, — etwa 1—2 Proz.

3) Das Regressionsstadium ist dadurch gekennzeichnet, dass die anfänglich mehr diffuse Lähmung eines Körperteils allmählich zurückgeht, bis auf die Lähmung derjenigen Muskeln, deren spinale Zentren von der Entzündung am schwersten betroffen sind. An der oberen Extremität neigen zu dauernder atrophischer Lähmung die Mm. deltoideus, infraspinatus, serratus anterior, trapezius und teres minor; an der unteren: der Peronaeus, der Quadriceps sowie die Zehenstrecker.

4) Das Stadium der trophischen Störungen und Kontrakturen. Vasomotorische Störungen, so Cyanose und Temperatur-Herabsetzung sind schon von Heine beschrieben worden. Die Haut kann an den gelähmten Extremitäten sehr trocken sein. Oedeme, die so stark sein können, dass sie an eine Hypertrophie des betroffenen Gliedes denken lassen, sind, wie Oppenheim zuerst bemerkte, nicht selten.

Prognose.

Die Stellung der Prognose bei der Poliomyelitis ist ein kompliziertes Problem. Wenn es sich nur um Tod oder Genesung handelte, wäre die Sache nicht schwieriger als bei anderen Infektionskrankheiten; so aber kommen als weitere Quellen der Unsicherheit die Paralysen hinzu. Bei einem beliebigen Fall im präparalytischen Stadium, erhebt sich sofort auch die Frage, ob eine Paralyse überhaupt eintreten wird oder nicht. Bei einem zweiten Fall am ersten oder zweiten Tag der Erkrankung, wenn typische Allgemeinsymptome vorhanden und Paralyse eines Beines oder Armes schon aufgetreten sind, ist die Entscheidung wichtig, ob der Prozeß im Rückenmark weiterschreitet oder nicht. Endlich muß auch das Bestehen einer bleibenden Paralyse in Betracht gezogen werden.

Daß die Kinderlähmung niemals oder höchst selten einen tödlichen Ausgang nimmt und eine bleibende Paralyse in jedem Fall auftritt,

galt früher als vollkommen gesichert. Erst Medin und Rißler bewiesen, dass die Kinderlähmung auch tödlich verlaufen kann. Wickman gab später an, daß nur unter bestimmten Verhältnissen, und nur vorsichtig, die Prognose quoad vitam gestellt werden darf. Ebenso wies er die Möglichkeit einer grossen Sterbeziffer und die grössere Gefährlichkeit für Erwachsene, als für Kinder, nach. Ferner zeigte er, dass die Prognose quoad valetudinem completam öfter zu stellen sei als früher angenommen wurde.

Bei einer Epidemie schwankt die Mortalität beträchtlich nicht nur in den verschiedenen Bezirken, sondern auch in verschiedenen Teilen eines Bezirks. Der Prozentsatz der Todesfälle einer Epidemie wird bedeutend geändert, je nachdem die abortiven Fälle einbezogen werden oder nicht. Gewöhnlich treten nur die schwersten Fälle in die Klinik ein und diese werden für die verschiedenen herausgegebenen Statistiken verwendet.

Wickman in seiner Sammlung der Statistiken der europäischen Epidemien gab einen Mortalität-Prozentsatz von 11,9 bei Patienten jünger als zwölf Jahre und von 27,6 bei Patienten zwischen zwölf und zweiunddreissig Jahren an. In Amerika soll die Mortalität etwas niedriger sein, zwischen 5 und 8 Prozent. Durchschnittlich können wir die Mortalität der Heine-Medin Krankheit mit 10 bis 15 Prozent annehmen. Aber die Statistiken, obwohl sie Übersicht über die allgemeine Mortalität geben, verhelfen keineswegs zu einer Vorstellung des Verlaufes eines X-beliebigen Falles. Unglücklicherweise können wir nicht wissen wo die Läsion erfolgen, ob eine vorhandene Läsion sich vergrössern wird, und ob zufälligerweise die Zentren der Atem-Muskulatur betroffen werden. In der grössten Mehrzahl der Fälle bleibt die initielle Läsion die einzige und die benachbarten Vorderhornzellen funktionieren wie vorher. Diese Tatsachen erlauben uns häufig eine richtige Prognose für das Leben des Patienten zu stellen, denn der Tod bei Poliomyelitis ohne eingetretene Komplikationen, erfolgt immer durch den Ausfall der Respirationsmuskeln.

Falls der Tod nicht am dritten oder vierten Tag oder in äusserst seltenen Fällen am siebenten Tag nach Auftreten der Paralyse eintritt, kann man annehmen, dass das Leben des Patienten nicht mehr gefährdet ist. Gewöhnlich zeigen die letal endenden Fälle in den ersten Tagen sehr schwere Erscheinungen bei einer Läsion im Cervikalmark. Doch sind die Patienten im Gegensatz zu den benignen, mit Benommenheit und Reizbarkeit verlaufenden Fällen, eigentümlich klaren Verstandes. Diese Zeichen, wenn der Fall nicht vom Landry-Typ ist, sind die einzigen fassbaren prognostischen Merkmale. Paralyse entweder des Zwerchfells oder der Thorakalmuskulatur allein ist nicht unbedingt prognostisch schlecht, aber Kinder mit solcher Paralyse prädisponieren zu Bronchopneumonie, die dann fast immer tödlich ist.

Wird eine Paralyse eintreten? In dem präparalytischen Stadium war es bisher unmöglich, eine Prognose über eine zukünftige Lähmung mit Sicherheit zu stellen. Oft klagt der Patient über Schmerzen in einem Glied, das nachher gelähmt wird; aber das ist unbefriedigend, weil gewöhnlich Schmerzen ein charakteristisches Merkmal der Krankheit sind und überall im Körper entstehen können. Ferner ist das Fehlen eines Sehnenreflexes kein definitives Zeichen einer eintretenden Lähmung.

Eine genaue Prognosestellung muss auch das Problem bleibender Lähmungen berücksichtigen. Die frühere Ansicht ging dahin, dass die Lähmung in jedem Falle permanent, und nur durch orthopädische Behandlung eine Besserung zu erreichen sei. Später wurde vollständiger Rückgang von Lähmungen beobachtet, sogar so weit, dass keine irgendwie gearteten Zeichen einer durchgemachten Paralyse zurückblieben. Man wandte diagnostische Mittel an, um eine prognostische Entscheidung fällen zu können. Alle Lehrbücher erklärten, dass die elektrische Reizbarkeit der gelähmten Muskeln einen prognostischen Anzeiger darstelle. Oppenheim erklärte: die Muskeln, die am Ende der ersten Woche eine völlige Degenerationsreaktion zeigen, blieben wahrscheinlich dauernd entkräftet; während diejenigen, die nach zwei oder drei Wochen auf faradischen Strom noch reagierten, wahrscheinlich ihre Funktion wieder erlangten. Wickman und andere hauptsächlich Ed. Müller und Foerster gelang es, diese Behauptung von Oppenheim erfolgreich zu bestreiten. Viele Fälle wurden beschrieben, in denen Muskeln eine Degenerations-Reaktion zeigten; nichtdestoweniger aber nachher eine Restitutio ad integrum eintrat.

Glücklicherweise ist eine dauernde Heilung nicht selten. (Wickman: 44 Prozent; amerikanische Autoren: etwa 20 Prozent.) Am meisten ist die Wiederherstellung der Funktionen in den ersten sechs Monaten zu beobachten; aber häufig tritt sie auch erst später ein. Noch nach Jahren sind Heilungen von der Lähmung nach richtiger Behandlung gesehen worden. Völlige Wiedererlangung der Kraft ist häufiger bei Kindern als bei Erwachsenen, aber auch bei den letzteren kann man eine Erholung oft erwarten. Es ist bemerkenswert wie noch nach einigen Wochen Glieder, die scheinbar hoffnungslos paralytisch waren, ihre alte Kraft wiedererlangen können.

Prophylaxe und Therapie.

Es gibt noch keine therapeutischen Mittel, weder für die Verhinderung der Lähmung bei der Poliomyelitis anterior acuta, noch für die Resolution des inflammatorischen Prozesses und die damit verbundene beschleunigte Wiederherstellung der Funktionen. Deshalb besteht das Problem der Behandlung in der Prophylaxe, in der Applikation von

allgemein symptomatischen und schmerzlindernden Mitteln, im Versuche die Funktionen der Muskeln wieder zu ermöglichen und die der Verhütung von Deformationen.

Da die direkte Kontagiosität der Kinderlähmung und ihre Weitertragung mittelst gesunder Krankheitsvermittler jetzt bei den Behörden als festgestellt angenommen ist, ist eine strenge Isolierung für die öffentliche Gesundheit notwendig. Markte, Schule, Messen und öffentliche Versammlungen sind oft die Vermittlungsstätte einer Epidemie. Da eine Übertragung durch Gegenstände stattfinden könnte, da das Virus im Speichel und auf der Nasopharynx-Mucosa und in den Mandeln existieren kann, und da das Virus in dem Staub von Krankenzimmern gefunden wurde, empfahlen Gesundheitsbeamte, dass Poliomyelitis wie andere kontagiösen Krankheiten behandelt werden soll. In Schweden, Norwegen, Deutschland, Österreich und in einigen Staaten Nordamerikas ist eine Bekanntmachung, eine Isolierung und eine Desinfektion gesetzlich befohlen. Aber die Krankheit wird grösstenteils nicht durch direkte, sondern durch indirekte Übertragung verbreitet und eine prolongierte Isolierung von allen dem Kranken nahestehenden Personen ist fast unmöglich.

Noch nicht genau entschieden ist die Dauer der Kontagiosität. Es ist leider sehr wahrscheinlich, dass die Krankheit während des prodromalen Stadiums und während der Inkubation kontagiös sei. Einige Pädiater sind der Meinung, dass die Isolierung bis nach dem akuten Stadium, bis Mildern der Schmerzen, Hyperaesthesie und aller akuten Symptome eintritt, nicht aufgehoben werden darf. Nach den Versuchen an experimentalerkrankten Affen, wo gezeigt wurde, dass das Virus nur selten länger als drei Wochen persistiert, schlagen Peabody, Draper und Dochez vor, dass man Kinder etwa vier Wochen isolieren soll. Nach dieser Zeit erlaubten sie den Kindern, nach Hause zu gehen, aber immer mit der Bitte, dass man sie von anderen Kindern noch einige Wochen entfernt halten soll.

Man wird, wenn eine Epidemie herrscht, sich nicht unnötigerweise der Gefahr von Erkältungen aussetzen. Wenn sich die Anzeichen von einem bevorstehenden Schnupfen oder einer Angina in dem bekannten kratzenden Gefühl im Rachen bemerkbar machen, sollte man sofort mit einer Behandlung ansetzen. Man wird endlich zu Zeiten einer Epidemie keine unnötigen Reisen machen, weil man sich auf Reisen besonders leicht erkältet, und weil Zugereiste in einer durchseuchten Gegend mehr gefährdet erscheinen als Einheimische.

Die eigentliche Behandlung der Poliomyelitis ist im Allgemeinen symptomatisch, chemotherapeutische Experimente aller Art hatten bisher keinen ausgesprochenen Erfolg. So versuchten z. B. Landsteiner u. Levaditi ohne eine Wirkung zu erzielen, Arsenikalien und Aethylhydrocuprein. Römer hatte mit Trypanrot das gleiche negative Ergebnis. Versuche mit Radium-, Röntgen- und Höhensonnenstrahlen waren auch vergebens.

Flexner u. Clark prüften experimentell die Darreichung von Urotropin (Hexamethylentetramin), nachdem diese Substanz bei Menschen bei Poliomyelitisfällen anscheinend mit Erfolg schon angewendet worden war. Die Medikation hat den Zweck ein Desinfiziens in die Cerebrospinalflüssigkeit gelangen zu lassen. Schon Medin hat zu dem Zweck das Urotropin angegeben*.

Flexner u. Clark verlängerten bei infizierten Affen durch Darreichung von Utropin die Inkubationsdauer. Sie hielten es für möglich, dass das Ausbleiben von Lähmungen, welches sie bei einer Anzahl ihrer Versuchstiere beobachteten, auf die gleichzeitig eingeleitete Urotropinbehandlung zurückzuführen ist. Auch Derivate des Urotropins wurden erprobt.

Andere Arzneimittel wurden angegeben, um das gefährliche Oedem des Rückenmarks zum Rückgang zu bringen und die Ganglienzellen vor schädigendem Druck zu bewahren. An der Spitze dieser Gruppe steht das Adrenalin, das von Meltzer empfohlen wird. Lewis und andere haben sich für diese Behandlung eingesetzt. Die zahlreichsten Versuche haben Weissenberg u. Leopold in Philadelphia 1916 angestellt. Sie haben 717 Kranke mit Adrenalin behandelt. Aber sie haben sich nicht überzeugen können, dass das Adrenalin einen günstigen Einfluss auf den Verlauf der Krankheit ausgeübt hätte. Die Reaktion war öfters besonders nach der zweiten und dritten Einspritzung ausgesprochen ungünstig. In ähnlicher Weise sind intravenös-eingespritzte hypertonische Kochsalzlösung und Darreichung von Calc. lact. um eine Abschwellung von Gehirn und Rückenmark und eine Verminderung der cerebrospinalen Flüssigkeit zu erzielen, empfohlen worden.

Die lokale Anwendung von Desinfektionsmitteln nach nasaler Infektion hatte selbst bei rasch vorgenommener Applikation meistens keine schützende Wirkung. Flexner u. Amoss hatten bei Anwendung von Chloramin ungünstige Resultate und sind der Meinung, dass Antiseptica möglicherweise den durch die Schleimhaut bedingten Schutz beeinträchtigen könnten.

Während des akuten Stadiums ist absolute Bettruhe von grösster Wichtigkeit; auch bei Wohlbefinden des Kindes ist es wahrscheinlich besser, wenn man es für eine Woche nach dem Beginn der Paralyse ruhig hält. Die meisten vermeiden ängstlich jede Bewegung der Wirbelsäule („Spinal sign" Drapers). Zu Beginn der Krankheit ist in Anbetracht der starken Schmerzen das Wichtigste, palliativ vorzugehen. Ist die Hyperaesthesie sehr ausgesprochen, so können heisse Bäder mit nachfolgendem Ganzwickel Linderung bringen. Dadurch wird gleichzeitig die Diaphorese angeregt, von der man bei jeder Infektionskrankheit Nutzen erwarten kann. Oppenheim und Wickman empfehlen die Patienten nicht durch Bäder, die eine Be-

*) Cushing u. Crowe fanden, dass das intravenös injizierte Urotropin zum Teil im Subduralraum ausgeschieden wird.

wegung des Kranken bedingen, sondern durch Wickel, heisse Getränke usw. zum Schwitzen zu bringen.

Anderseits werden Arzneien zur Bekämpfung der Schmerzen empfohlen. Natrium salicylat, Antipyrin und Phenacetin zeigen oft Erfolg. anscheinend ohne Schäden für den Patienten. Manchmal wirken sie nicht und man muss zur Darreichung von Morphin übergehen. Auch Schiene, Liegeschalen usw. sind empfohlen worden. Retentio urinae, Obstipation und Diarrhoe werden in gewohnter Weise bekämpft.

E d. M ü l l e r empfiehlt der Druckerleichterung wegen Lumbalpunktion bei rasch fortschreitender Paralyse, besonders in der meningealen Form der Krankheit.

Mit dem Abklingen des Fiebers in der zweiten, dritten oder vierten Woche beginnt das zweite Stadium, das der Rekonvaleszenz.

Während des Reparationsstadiums ist die Aufmerksamkeit besonders auf die Verhinderung von Kontrakturen zu richten. Vorsichtsmassnahmen müssen früh ergriffen werden. Die Bettkleider dürfen nicht auf die Füsse drücken. Die Füsse sollen rechtwinklig gehalten werden; und die Beine mit Schienen, Verbänden usw. extendiert werden. Ob in diesem Zeitpunkt durch direkte Einwirkung auf das Rückenmark ein schnellerer Rückgang der entzündlichen Erscheinung begünstigt werden könnte, wissen wir zur Zeit noch nicht mit Sicherheit. Der Versuch ist gemacht worden.

B o r d i e r hat im Jahre 1924 die Röntgenbestrahlung des Rückenmarks für die Poliomyelitis in dem Stadium der Rekonvaleszenz etwa 15—30 Tage nach der Fieberperiode empfohlen. Er behauptet in seinen allerdings nicht zahlreichen Fällen nahezu vollständige Heilung erzielt zu haben und glaubt, durch die Bestrahlung die entzündlichen Schädigungen der motorischen Zellen zu treffen und zu beseitigen. Auch andere rühmen die Erfolge. Man hat auch die Diathermie am Rückenmark angewandt. Einige Amerikaner und P i c a r d in Deutschland haben sich mit der Diathermiebehandlung der akuten spinalen Kinderlähmung beschäftigt. Ihre Absicht ist, durch eine künstliche Hyperämie des Rückenmarkes das Oedem möglichst rasch zur Resorption zu bringen. P i c a r d fasst sein Urteil dahin zusammen: Die diathermische Frühbehandlung der akuten Poliomyelitis gestattet in vollem Umfang eine völlige Heilung, zum mindesten führt sie eine raschere und ausgiebigere Restitution herbei.

Sobald nach der zweiten Woche die Schmerzen eine Bewegung und Behandlung erlauben, soll man mit der Massage anfangen. Sie ist ein ausgesprochen dankbares Verfahren. Ihr Hauptnutzen besteht wahrscheinlich darin, dass sie die Wärme und die Zirkulation, die durch die geraubte Aktivität vermindert sind, wieder herstellt. Wärme-Applikationen, insbesonders Diathermie, wirken auch zirkulationsfördernd günstig. Mit der Massage wird auch passive Bewegung eingeführt, die rhythmische Durchführung von bestimmten Bewegungen muntert den Patienten auf, da er versucht sie auch selbst zu tun.

Von allen Methoden ist die aktive Bewegung oder Muskelübung weitaus die beste. Die aktiven Bewegungen müssen dem Grade der Paralyse angepasst werden; in schweren Fällen sollen eventuell die gymnastischen Übungen im Bad vorgenommen werden.

Ob elektrische Therapie von Wert ist lässt sich nicht sicher entscheiden. Um bedeutenden Wert zu haben, muss die Elektrizität mit Geschicklichkeit und Scharfsinn über längere Zeitperioden angewandt werden. In jedem Fall ist diese Art der Behandlung an Wirksamkeit mit den anderen nicht zu vergleichen.

Es ist schwer zu entscheiden wie lange mit den physikalischen und mechanischen Massnahmen fortgefahren werden soll. Von diesen Methoden ist ein tiefgreifender Erfolg nicht zu erwarten, wenn nach mehreren Monaten keine Besserung bemerkbar wird. Eine Besserung tritt gewöhnlich gegen das Ende des ersten Jahres ein, häufiger früher, manchmal später. Orthopädische Chirurgie bleibt unsere nächste Zuflucht. Im Allgemeinen ist es besser den Chirurg zu früh als zu spät zu konsultieren. Da eine passende Operation die gelähmten Muskeln in einen günstigeren funktionellen Zustand bringt, so hilft und beschleunigt sie die Wiederherstellung ihrer Kraft. Die nötigen Massnahmen gehören in das Gebiet der ortopädischen Chirurgie und mechanischen Orthopädie.

Es wird allerseits von Ärzten betont und in den Lehrbüchern geschrieben, dass eine genügende und frühzeitige Injektion von Rekonvaleszentenserum eine Art spezifischer Heilwirkung habe. Tausende von Kindern sind therapeutisch mit diesem Serum behandelt worden mit scheinbar guten Resultaten. Aus der Literatur sind viele Fälle bekannt, in denen ein anscheinend zum Tode verurteilter Patient durch dieses Mittel gerettet wurde. Mehrere Jahre hindurch erklärte die Mehrzahl der Bearbeiter, die Krankheit könne in ihrem Beginn durch frühzeitige intraspinale, intravenöse, intramuskuläre Injektion von Serum oder durch eine Kombination dieser Applikationsmodi abortiert werden. Kontrollversuche wurden aber nicht angestellt.

Erst tiefgreifend wurde Rekonvaleszentenserum während der grossen amerikanischen Epidemie von 1916 von N e a l studiert. Bei ihrer Arbeit im Forschungsinstitut des Gesundheitsamtes der Stadt New York hatte sie Gelegenheit viele von Privatärzten behandelte Fälle der Poliomyelitis zu beobachten. Sie und ihr Assistent H. L. A b r a m s o n waren nach der Epidemie überzeugt, dass die mit Serum injizierten Fälle keineswegs bessere Resultate als die nichtinjizierten zeigten. Es gibt allerdings drei Gruppen von Serum: Rekonvaleszentenserum oder das gleichwertige normale von Erwachsenen hochwertig neutralisierende Serum; Antistreptococcenserum, das mittels von im Zentralnervensystem sich aufhaltenden Streptococcen hergestellt wird; Pferdeserum von mit Poliomyelitisvirus immunisierten Pferden. Aber nur das erstere wird benutzt, weil das zweite keine anti-Verus Eigenschaften hat, und das Pferdeserum noch immer im Experimentalstadium steckt.

Der therapeutische Serum-Gebrauch erfolgte auf Grund zweier falscher Vorstellungen. Die erste war die falsche von Medin und Wickman und nachher von Draper stark betonte Anschauung, dass die Krankheit allgemein systemisch angreift und das Virus erst später sich im zentralen Nervensystem lokalisiert. Darauf beruht die Idee, das Virus zu neutralisieren, bevor seine Aktion auf das zentrale Nervensystem einsetzen kann. Die zweite falsche Vorstellung war die, dass menschliches Rekonvaleszentenserum eine Antiviral-Aktion besitzt.

Das Serum von Affen, die eine Infektion überstanden haben oder erfolgreich immunisiert wurden, besitzt im Gegensatz zu normalem Affenserum, die Eigenschaft, bei genügend langer Einwirkung in vitro Virus unwirksam zu machen (Levaditi u. Landsteiner, Leiner u. v. Wiesner, Römer u. Joseph, Flexner u. Lewis, Aycock u. Kagan). Die Auffindung mikrobicider Substanzen im Serum immuner Affen durch Levaditi u. Landsteiner veranlasste bald darauf dazu, den Nachweis analoger Stoffe im Serum von Menschen, auch zu diagnostischen Zwecken zu versuchen. Netter u. Levaditi, sowie Flexner u. Lewis führten derartige Untersuchungen aus und fanden virulicide Stoffe bei Individuen, die Poliomyelitis überstanden hatten. Die akute Erkrankung lag in den Fällen mit positiver Reaktion sechs Wochen bis zu drei Jahren zurück. Die Reaktion kann schon in frühen Stadien der Krankheit, vom dritten Tage ab, nachweisbar sein, sie scheint nach einer Reihe von Jahren allmählich abzuklingen. Nach Ergebnissen von Netter u. Levaditi ist die Serumwirkung auch bei abortiven Fällen vorhanden und bei Fällen, die unter dem Bilde einer diffusen, akuten Myelitis verlaufen. Kling u. Levaditi fanden auch bei gesunden Individuen, die mit Erkrankten in Kontakt gewesen waren, positive Reaktion.

Heilversuche bei Menschen mit dem Serum von Rekonvaleszenten und Genesenen machten zuerst Nobécourt u. Darré und Netter und seine Mitarbeiter und erzielten scheinbar günstige Erfolge. Ein Einfluss auf das Zurückgehen der Lähmungen war nicht deutlich, doch schien es wahrscheinlich, dass das Fortschreiten der Lähmung gehemmt werden konnte. Auf Grund dieser und von Zingher und Peabody mit Serum behandelten Fällen empfiehlt Peabody, das Serum im präparalytischen, nicht aber im paralytischen Stadium anzuwenden, ausser, wenn der Prozess fortschreitet. Er glaubt dass durch die Reaktion welche die Einspritzung verursacht, der Druck des Oedems im Rückenmark steigt. Das scheint sehr beachtenswert zu sein, denn die Zahl der Todesfälle ist fast in allen Berichten über das Rekonvaleszentenserum auffallend gross (Lange).

Aycock u. Kramer, in Boston, gaben Serum Jahre hindurch in allen Fällen, wie sie glaubten mit guten Ergebnissen. In

der Epidemie 1931 machten sie einen kontrollierten Versuch in Hartford und in Brooklyn. In einem sehr gründlichen Bericht konnten sie nachweisen, dass das Serum keineswegs geholfen hat, sondern, dass die intraspinale Injektion manchmal meningitische Symptome verursachte.

Während der grossen NewYorker Epidemie von 1931 wurden mit Serum behandelte Fälle mit ohne Serum behandelten verglichen; ein wesentlicher Wert des Serums konnte nicht festgestellt werden.

Auch fielen Experimente mit Rekonvaleszentenserum bei Affen immer negativ aus, obwohl die neutralisierende Kraft des menschlichen Serums ziemlich hoch ist, denn 0,04 cc. können 80 infektiöse Dosen neutralisieren.

K r a m e r inokulierte eine Anzahl Affen mit Poliomyelitisvirus und tötete sie an einander folgenden Tagen, einige, bevor sie klinische Symptome der Krankheit zeigten. Es stellte sich heraus, dass die Läsionen in den Vorderhornzellen vor dem Auftreten von klinischen Symptomen erschienen. Diese frühzeitige Invasion in die Zellen beweist, dass Rekonvaleszentenserum nie so früh gebraucht werden kann, dass es praktischen Wert hätte, denn es wäre nötig das Serum anzuwenden, bevor überhaupt die Erkrankung bemerkt werden kann.

B r o d i e u. E l v i d g e berichteten 1934 auf Grund ihrer Experimente, Poliomyelitis sei eine rein neurotropische Krankheit. Das Virus zieht nach dem Eintritt in den Nasopharynx entlang den olfactorischen Nerven zum Gehirn und von hier aus folgt es den Nervbündeln an die Neurone des Hirnstammes und des Rückenmarks, in denen es sich ansiedelt. Ferner wird eine spezifische Absorptionsfähigkeit für das Virus von den Rückenmarkszellen behauptet. Die Übertragung des Virus ist nur über die Nervenfasern und nicht durch die Cerebrospinal-Flüssigkeit oder das Blut möglich, denn es wurde gezeigt, dass das Virus nicht über die Perineural-Scheiden der Nerven an den subarachnoidalen Raum getragen wird und dass das Virus im Blut von intanasalinfizierten Affen in allen Stadien der Krankheit fehlt.

Es scheint als ob dieser Transmissionsweg des Virus bei Menschen der gleiche ist, wie F a b e r meinte. Dieser Weg wurde nämlich auch vor kurzem mit einem isolierten menschlichen Virustyp ebenso demonstriert. Das Virus ist nie aus der Blutbahn oder der Spinalflüssigkeit menschlicher Fälle isoliert worden, und selten ausserhalb des Zentralnervensystems. Ferner lassen die histopathologischen Befunde keine spezifischen Veränderungen ausserhalb des Zentralnervensystems feststellen.

Das febrile präparalytische Stadium liess den Verdacht auf eine Systemerkrankung entstehen. Aber die Pathologie und das Fehlen des Virus ausserhalb des Zentralnervensystems widerlegen diese Theorie. Nach B r o d i e ist es wahrscheinlicher, dass das erste Stadium durch das Betroffenwerden des Mittelhirns, des Hypothalamus und vielleicht

des Hirnstamms gekennzeichnet ist und das Virus sich eine Zeitlang ruhig hält, bevor es zu den niedrigen Abschnitten progrediert.

Die scheinbar guten Resultate der früheren Forscher sind erklärlich. Sie empfohlen die Darreichung von Serum nur in präparalytischen Fällen und verglichen ihre Resultate mit denjenigen Fällen in denen eine Lähmung schon eingetreten war, also den Fällen, die im Allgemeinen schwer betroffen waren. Aber es handelte sich hier um eine vergrösserte Zahl von Fällen mit Einbezug von Abortivfällen usw.

Daraus muss man schliessen, dass die Darreichung von Rekonvaleszentenserum keinen bedeutenden Wert für die Therapie besitzt.

Die aktive Immunisation.

Mit Wegfall der Serumtherapie erstand der medizinischen Welt wieder das Problem der Poliomyelitis: Was kann in Hinsicht auf die Prophylaxe oder Therapie während des akuten Stadiums, um eine Paralyse zu verhindern, getan werden? Bezüglich der Therapie des akuten Stadiums sind wir nicht weiter gekommen als H e i n e war, als er die Krankheit als ein klinisches Ganzes im Jahre 1840 beschrieb. 1910, als N e t t e r e t a l i i zuerst erklärten, dass das Rekonvaleszentenserum das Virus der Poliomyelitis neutralisiere, wurden grosse Erwartungen an seine Heilwirkung gestellt. Viele Berichte empfohlen seinen Gebrauch. Aber wie oben geschildert zerstörten mehrere bedeutungsvolle kontrollierte Studien sein Ansehen. Ferner bewiesen Experimente an Affen, dass grosse Mengen des Heilserums oder Vollblutes keinen wesentlichen Effekt auf das Weiterschreiten der Krankheit hatten, auch wenn sehr früh injiziert wurde. Da das Virus auf das Nervensystem mehr oder weniger beschränkt und die weitere Übertragung von besonderen Nervenzellen erst ermöglicht ist, scheint es höchst unwahrscheinlich, dass das Serum mit dem Virus überhaupt in Kontakt kommt.

Die Verhinderung von Epidemien durch Isolationsmethoden ist fast unmöglich, weil sie scheinbar hauptsächlich durch Träger und abortive Fälle verbreitet wird. Es scheint also, dass die logische Kampfmethode gegen diese Seuche in der Anwendung prophylaktischer Massnahmen bei der empfänglichsten Altersgruppe, d. h. Kindern von eins bis zu fünf !ahren besteht. In diesem Alter sind nämlich wenig oder keine Antikörper zu finden. Für die Ansicht, dass eine aktive Immunisation gegen Poliomyelitis sehr wertvoll wäre, gibt es einen guten Grund. Menschen und Affen, die eine Erkrankung an Poliomyelitis überleben, sind in der Regel gegen eine neue Infektion immun. Diese Tatsache wurde von mehreren Autoren übereinstimmend beobachtet und entspricht auch den klinischen Erfahrungen, da mehrmalige Erkrankungen an Poliomyelitis sehr selten vorzukom-

men scheinen*. Auch wird in diesem Zusammenhang berichtet, dass verseucht gewesene Bezirke in den nächsten Jahren von der Epidemie verschont zu bleiben pflegen (Harbitz u. Scheel). Weiterhin lässt die Tatsache, dass nur 12 zweite Anfälle bei Menschen vorgekommen sind, annehmen, dass nur eine Virusart vorhanden ist. Deshalb sollte ein wirksames Vaccin gegen eine Poliomyelitisinfektion schützend wirken.

Nach den Befunden von Davide und Brebner gab Rekonvaleszentenserum passive Immunität, aber ein Bericht aus Kalifornien zerstört auch diese Hoffnung. Ferner ist das Serum teuer und die Immunität, wenn überhaupt vorhanden, nur von kurzer Dauer. Bei dem heutigen Wissen und der Schwierigkeit die Krankheit mittels anderer Methoden infaust zu halten, ist anscheinend eine sichere und effektive aktive Immunisation das segensreichste Bekämpfungsmittel, besonders dann, wenn Immunität sich rasch erzeugen lässt.

Epidemiologische Beweise sprechen für die Tatsachen, dass Immunität gegen Poliomyelitis mit dem Alter zunimmt und wahrscheinlich durch das dem Virus erhöhte Ausgesetztsein entsteht. Eine weitere Bestätigung hierfür gab das Studium des Antikörpergehaltes von Menschen- und Affen-Sera verschiedenaltriger Individuen. Hingegen fehlten bei Affen Antikörper bei allen Altern, wahrscheinlich wegen mangelhaften Kontaktes mit dem Virus. Aber weil einige Kinder während des Prozesses der natürlichen Immunisation erkranken und mitunter schwerste Schädigung erleiden, ist eine ausreichende künstliche Immunisation vorzuziehen.

Ein Vaccin muss, um brauchbar zu sein, folgende Eigenschaften besitzen: 1. Es muss antigene Wirkung haben; 2. Es muss sicher und harmlos sein; 3. Und es muss praktisch (d. h. einfach zu standardisieren) sein. Um diesen Erfordernissen zu genügen, sind einige Präparate hergestellt worden, bei denen in einigen Fällen entweder der chemische oder der physikalische Charakter geändert wurde.

Erfahrungen mit anderen Viruserkrankungen weisen auf fünf mögliche Immunisationsverfahren hin:

1. Das erste wird erzeugt mittels einem aktiven Virus, welches infolge Adaption an eine Species nicht mehr an eine andere Species infektiös ist, obwohl es bei dieser Immunität hervorbringt. Vielleicht ist das beste Exemplar dieses Verfahrens das Vaccinavirus von Jenner.

Die Ähnlichkeit der Eigenschaften des Poliomyelitis- und Lyssavirus legte es nahe, zu untersuchen, ob sich eine Verwandtschaft auch durch aktive Immunität nachweisen lässt. Der Versuch ergab, dass das nicht der Fall ist. Lyssaimmune Affen erwiesen sich als empfänglich für Poliomyelitis und ebenso verlief die Umkehrung des Versuchs (Landsteiner u. Levaditi).

Das neue Kolmer-Vaccin, welches ein für Affen völlig wirksames Virus enthält, wird Kindern intrakutan eingespritzt. Kolmer

*) Zweite Anfälle der Krankheit sind in der Literatur bis 1934 nur 12mal erwähnt (Neal).

ist der Meinung, nach Versuchen an mehreren hundert Kindern, das Virus würde in den Affen so verändert, dass es viel weniger virulent für Menschen sei und dass nach dieser verminderten Virulenz eine Injektion in die Haut oder subkutanes Gewebe praktisch gefahrlos ist. Das bisherige Fehlen jeglicher Schädigungen unterstützt die Annahme, das Vaccin sei ungefährlich.

Andere Tiere als Affen sind meist gegen Poliomyelitis refraktär und eignen sich nicht zu diesem Verfahren der Vaccingewinnung.

Das Vorkommen nervöser Krankheiten von Haustieren (Hunden, Pferden, Schweinen, Hühnern), (vgl. Langhorst, Pierson, M'Gowan, Wright u. Craighead, Leake) zur Zeit von Poliomyelitisepidemien wurde öfters beobachtet. Da das Virus der Poliomyelitis nach den gegenwärtigen Kenntnissen für diese Tierarten nicht infektiös ist, so besteht keine Grundlage für die Annahme eines Zusammenhanges zwischen Tier- und Menschenerkrankungen. In den bisher angestellten Versuchen gelang es nicht, diese Affektionen experimentell zu übertragen (vgl. Flexner, Lewis, Clark u. a.). Die mehrmals gemeldete Erkrankung von Hühnern ist nach Flexner u. Clark eine wahrscheinlich durch die Beschaffenheit des Futters bedingte Neuritis.

2) Das zweite Verfahren besteht in der Erzeugung einer Immunisation nach Darreichung von subinfektiven Dosen eines Virus.

Diese Methode wurde von vielen Forschern ohne bisherigen Erfolg in Angriff genommen. Flexner u. Lewis haben Affen mit steigenden Dosen des Virus aktiv zu immunisieren versucht. Zunächst wurde eine unschädliche Dosis eingespritzt, dann wurde die Dosis gesteigert und gesteigert, bis die Tiere die hundertfache Menge der letalen Dosis vertrugen. Bei einer sehr vorsichtigen Dosierung vertrugen die Tiere diese Giftmenge in der Regel, ohne dass stärkere Krankheitserscheinungen, abgesehen von einem hin und wider beobachteten Tremor, der nach zwei Tagen wieder verschwand, auftraten. Zur Zeit ist aber das Verfahren der Dosierung noch viel zu unsicher und gefährlich, sodass die Anwendung bei Menschen noch nicht in Frage kommt. Ob ein Kind, das überhaupt keine Spur von Antikörper besitzt, infiziert werden kann, lässt sich nur nach Injektion von vielen Tausenden erfahren.

3) Ein drittes Verfahren besteht in einer Kombination von Virus und Rekonvaleszentenserum. Als erste Anwendungsmöglichkeit wird eine inkubierte Mischung von aktivem Virus und antiviraler Substanz, wie z. B. bei dem Gelbfieber-Vaccin gegeben. Zweitens kann man Virus und Serum gesondert darreichen, wie z. B. im Falle der Rinderpest.

Experimente wurden kürzlich von Kramer durchgeführt und ein Vaccin erzeugt, das nach Darreichung in drei Dosen Affen definitiv immunisieren soll. Das Vaccin besteht aus einer sorgfältig bereiteten Mischung von Antiserum mit lebendem Virus. Dieses Verfahren ist leider unsicher, denn es ist schwierig die richtige Virus-Serum-Kombination zu erzielen. Ein Übermass von Virus in der Mischung kann die

Krankheit erzeugen; dagegen ein Übermass von Serum die Immunität beträchtlich herabsetzen.

Über einzelne Versuche, mit Mischungen von Virus und Immunserum aktiv zu immunisieren, berichten Levaditi u. Landsteiner und Römer u. Joseph, Flexner u. Lewis gelang eine Immunisierung auf diesem Wege nicht.

Brodie u. Goldbloom experimentierten mit Virus-Serum-Kombinationen die sie entweder als eine inkubierte Mischung oder getrennt gaben. Getrennt wurden das Virus intrakutan und das Serum subkutan verabreicht, das Serum entweder vor, gleichzeitig mit, oder später als das Virus. Beide Methoden erzielten Immunität und bei der zweiten ergab sich, dass eine Injektion von Serum vor der des Virus eine niedrigere Immunität als Injektion von Serum mit oder nach der des Virus zu Folge hatte. Die weitere Untersuchung von Brodie ergab, dass ein Übermass von Serum, d. h. mehr als notwendig zur Vermeidung einer Infektion die Immunität beträchtlich heruntersetzt. Da das Virus in der Reihenpassage Änderungen in der Stärke erleidet und weil verschiedene Rekonvaleszentensera von verschiedener Wirkung sind, muss jedesmal besonders titriert werden, um eine befriedigende Bilanz zu erreichen. Diese Tatsache macht sehr viele Affen nötig und bestimmt diese Form der Immunisierung als unpraktisch.

Schaeffer in New York konnte ein Serum von Pferden herstellen, das fünfzigmal stärker wirkt als normales Rekonvaleszentenserum. Injektion dieses Serums verhindert das Auftreten der Krankheit bei Affen die innerhalb der nächsten vier Tage oder während der vorangegangenen drei Tage inokuliert wurden. Vielleicht hat dieses Serum einen prophylaktischen Wert bei Epidemien.

4) Bisher konnte in Versuchen eine aktive Immunität bei Affen durch Darreichung von hitze-attenuiertem oder -abgetötetem Virus nur mit wenig oder gar keinem Erfolg erzeugt werden. Virus, das durch Hitze abgetötet (Flexner u. Lewis, Landsteiner u. Levaditi, Abramson u. Gerber) oder abgeschwächt (Römer u. Joseph) wurde, erwies sich als ungeeignet. Jenes ergab gar keine Resultate, dieses inkongruente Resultate und zuweilen Infektion. Ebenfalls zeigte sich, dass getrocknetes Virus (Landsteiner v. Levaditi, Aycock u. Kagan) nicht besser ist.

Eine aktive Immunisierung erzielten Levaditi u. Landsteiner durch öfters wiederholte Injektionen von Mark, das nach der Pasteur'schen Methode der Lyssaschutzimpfung durch Trocknen über Ätzkali vorbereitet war. Diese Methode führt aber nicht regelmässig zum Ziele. Wie man durch intracerebale Injektion nachweisen kann, ist das Mark auch nach 24tägiger Trocknung nach dem Pasteur'schen Verfahren nicht immer hinreichend avirulent, und so kommt es auch gelegentlich vor, dass Affen infolge der subkutanen Injektion des Vaccins an Lähmungen erkranken. Während der Inkubationszeit angewendete Injektionen von nach Pasteur getrockneten Mark hatten keinen Erfolg.

Ähnliche Schwierigkeiten wie bei dem angeführten Verfahren ergaben sich auch bei anderen Methoden der Herstellung von Vaccinen. So hob durch ½—1stündiges Erhitzen auf 55—60 Grad C. abgetötes Virus die Empfindlichkeit der Tiere nicht auf. Anwendung niederer Erhitzung ist nach Landsteiner u. Levaditi nicht ausreichend um das Virus sicher unschädlich zu machen.

5) Das fünfte Verfahren der Immunisierung besteht in dem Gebrauch von mit keimtötenden Giften inaktiviertem Virus, wie z. B. im Falle der Hühnercholera, der Aphthae epizooticae, der Lyssa.

Die mit solchem Virus erhaltenen Resultate sind einander ziemlich widersprechend. Phenolisiertes Virus wurde von Aycock u. Kagan, Leiner u. v. Wiesner und Levaditi als gefährlich und als unzuverlässig bezeichnet, von seiten Kraus und Erber u. Pettit wurden dagegen günstige Resultate beschrieben. Aber es scheint, als ob das Virus das die Letztgenannten gebraucht haben, noch nicht inaktiv war. Abramson u. Gerber und Jungeblut u. Engle konnten keine Immunität nach Gebrauch von formalisiertem Virus feststellen. Römer seinerseits erwähnte die Unwirksamkeit des durch Formalin abgetöteten Materials. Auch andere chemische Desinfektionsmittel erwähnen Kraus und Flexner.

Bis zur neuesten Zeit gab es keine Möglichkeit mit desinfiziertem inaktiviertem Virus eine gute aktive Immunität zu erzielen. Nichtsdestoweniger wurde phenolisiertes Virus als geeignet für aktive Immunisation gegen Hühnercholera, Hundswut und Gelbfieber befunden. Formalinisiertes Virus wird gebraucht bei der Immunisation gegen die Viren von Rinderpest, Aphthae epizooticae, Herpes, Psittacosis, Vaccinia und Gelbfieber. 1934 versuchte Brodie von neuem bei Macacus rhesus Affen eine aktive Immunität gegen Poliomyelitis zu erzeugen. Als Antigen brauchte er Virus das durch Phenol oder Formalin inaktiviert war.

Um bei ihnen eine aktive Immunität zu erzeugen, wurden 2,5—4,5 Kilo schwere Macacus rhesus Affen intrakutan mit einer 10-prozentig infektiven Rückenmark-Suspension, die vorher entweder mit Formalin oder Phenol behandelt wurde, inokuliert. Immunität wurde mittels Feststellung der Neutralisationskraft des Serums gegen das Virus und mittels der Resistenz der Tiere gegen intracerebrale Injektion von Virus nachgeprüft. Gleiche Experimente wurden mit Äther behandeltem Virus durchgeführt. Weiterhin wurden einige Tiere mit zwei, nach sechs-, zehn-, vierzehn- und zwanzigtägigen Intervallen gegebenen Dosen beobachtet, um festzustellen, ob zwei Dosen die Immunität steigerten. Es ergab sich folgendes:

1) Das Virus der Poliomyelitis im Gegensatz zum Virus der Rabies zeigt sich als resistent gegen die Wirkung von Äther.

2) Eine richtige Dosis formolisiertes Virus kann bei der Mehrzahl der Affen eine aktive Immunität erzeugen, die genügt, um die Tiere gegen intracerebrale Injektion einer oder mehrerer infektiven Virusdosen zu schützen. Mit Formalin behandeltes Virus ist ein besseres Antigen als mit Carbol behandeltes Virus.

3) Eine Mischung von 10prozentiger Virussuspension mit 0,1prozentigem Formalin, inkubiert bei 37 Grad C. für 8—12 Stunden, war die wirksamste aller erprobten Formalin-Virus-Kombinationen; in diesem Gemisch war das Virus ganz inaktiviert, sodass es deshalb nicht infizierte und antigen-wirkend war. Ein Vaccin, in dem das Virus mit Formalin übermässig behandelt wurde, wie z. B. langdauernder Inkubation, wirkte weniger antigen, als wenn das Gemisch erst gerade inaktiviert wurde.

4) Es bestehen Serum- und Gewebe-Immunitätsunterschiede. Nach aktivem Virus war der Grad der erzeugten humoralen Immunität entscheidend höher als diejenige der Gewebsimmunität; durch die Zahl der infektiven Dosen des Virus, die das tierische Serum neutralisierte, verglichen mit der Zahl der Dosen, bei der nach intracerebraler Injektion das Tier resistent war, konnte das nachgewiesen werden. Beim Gebrauch von inaktiviertem Virus ergab die neutralisierende Kraft des Serums einen wesentlich niedrigeren Wert, obwohl der Grad der Gewebsimmunität bei der Hälfte der Affen gleich derjenigen war, wo aktives Virus das Antigen war. Weiterhin war manchmal bei mit formalinisiertem Virus immunisierten Tieren die Gewebe-Resistenz beträchtlicher als die neutralisierende Substanz im Serum.

5) Eine 5 ccm-Dosis des Antigens ergab eine Immunität, die grösser ist als diejenige, die durch einen milden Anfall der Krankheit hervorgerufen wird, und liess sich nicht schlecht mit der Immunität, die durch eine schwere Krankheit wie auch durch Immunisation mit aktivem Virus erzeugt wird, vergleichen.

6) Rückenmarksgewebe, das während der Zeit der ausgeprägtesten Paralyse entnommen war, bot einen besseren Schutz als solches, das einer späteren Zeit der Lähmung entstammte; auch war die Immunität bei Verwendung von Rückenmark eine höhere als bei Gebrauch anderer Teile des Zentralnervensystems. Aber aktives Virus war für Immunitätszwecke zu gefährlich, weil ab und zu die Tiere an milden, nichtparalytischen wie auch schwereren paralytischen Formen von Heine-Medin'scher Krankheit erkrankten. Die Spezifität der Immunität wurde dadurch demonstriert, dass Tiere, die nichtinfektiöses Rückenmarksgewebe erhielten, keine Immunität erwarben.

Nach diesen und weiteren Arbeiten von Brodie im Jahre 1935 ergeben 5 cmm Dosen des Vaccins die besten Resultate.

Es wurde dann versucht, ob das Vaccin den gleichen Erfolg bei den Menschen zeigen werde. Zu diesem Zwecke wurden zuerst sechs Erwachsene subkutan und intrakutan mit dem Vaccin inokuliert. Ausser einer leichten Empfindlichkeit der geimpften Stelle, die wohl von dem Formalin herrührte und die nach einigen Minuten verschwand, und einer leichten Induration am Orte der Impfung bei drei der Versuchspersonen, gab es keine systemische oder lokale unangenehme Reaktion. Nun wurden Kinder im Alter von 1 bis 6 Jahren injiziert. Vor der Vaccination mittels Aderlass wurde die antivirale Fähigkeit der verschiedenen Sera bestimmt. Die Impfung wurde bei einigen nach 11 oder 13 Tagen wiederholt und die antivirale Reaktion der Sera nach drei Wochen bei allen Kindern wieder bestimmt.

Die lokale Reaktion war unbeachtenswert und zeigte sich als eine leichte Induration bei denjenigen Kindern denen grössere Mengen intrakutan eingespritzt wurden. Die Kinder die eine zweite Impfung erhielten, wurden durch die erste nicht sensibilisiert. Zuerst schien es, als ob die Zahl von einer oder zwei Impfungen gleichgültig sei, aber nachher stellte sich heraus, dass zweimalige

Impfung sich besser bewährte, da ein höherer und längerdauernder Antikörpergehalt sich erzeugen liess. Bei manchen Kindern, bei denen nach einmaliger Injektion keine Antikörper sich nachweisen liessen, ergab eine zweite Inokulation eine sicher feststellbare Virus neutralisierende Kraft. Andere, die ihre antivirale Substanz nach einer Impfung verloren, bekamen eine rapide Steigerung nach der zweiten Dosis. Das beste Intervall zwischen den zwei Dosen beträgt 10 bis 14 Tage. Die Antikörperreaktion gegen das Vaccin war gewöhnlich innerhalb acht Tagen vorhanden, aber ab und zu erst in der zweiten Woche. Der Höhepunkt des Antikörperspiegels wurde in der dritten oder vierten Woche erreicht. Wenn der erzeugte Antikörper genügt um gegen natürliche Ansteckung zu schützen, wird die Schnelligkeit seiner Entstehung dem Vaccin einen sehr hohen Wert während Epidemien angeben.

Bei den Kindern war die Antikörper-Produktion bestimmt grösser als bei Affen. Wenn das Vaccin, das bei Affen eine relativ hohe Gewebs- aber niedrige Humoral-Immunität erzeugt, bei den Menschen ähnlich wirkt, dann ist der Grad des Schutzes für die Kinder beträchtlich.

Begreiflicherweise besitzen wir noch keinen Anzeiger der Immunitätsspiegelhöhe, welche nötig ist zum Schutze gegen natürliche Infektion, noch kann man wissen, ob die produzierte Immunität bei den geimpften Kindern ausreicht. Dazu wären viele Tausende von Beobachtungen notwendig, denn die Gewebs-Immunität der Kinder kann nicht geprüft werden. Aber da die mit formalinisiertem Virus behandelten Affen eine verhältnismässig hohe Gewebsimmunität bewiesen — genügend hoch in den meisten Fällen um intracerebrale Inokulationen von Virus zu überstehen — ist es sehr wahrscheinlich, dass diese Kinder auch eine starke Gwebsimmunität bekamen. Bei Analogie mit der Drehkrankheit, einer Infektion von Schafen, die in ihrem Verlauf der Poliomyelitis ähnelt, soll die Gewebsimmunität der Kinder genügen um gegen natürliche Ansteckung mit Virus zu schützen; formolisiertes Drehkrankheit-Virus reichte nicht zum Schutz von Schafen gegen intracerebrale Injektion aus, jedoch gegen die natürliche Infektion der Krankheit selbst (W. S. G o r d o n).

Ob die entstandene Immunität eine lebenslängliche ist, bleibt noch abzuwarten. Mit zwei Dosen des Vaccins wurde gezeigt, dass bei Kindern und bei Versuchstieren Antikörper erzeugt wird und wenigstens acht Monate erhalten bleibt. Das letzte Wort über die Standhaftigkeit der Immunität gegen natürliches Aussetzen haben grosszügige kontrollierte Studien in epidemischen Bezirken. Ein derartiger Kontrollversuch wurde in Bakersfield, Kalifornien, unternommen, wo 1654 Individuen vacciniert wurden, dabei zeigten nur 3 von diesen systemische Reaktion und weitere 3 lokale Nekrose als Folge der Vaccination; in dem epidemischen Poliomyelitis-Aufruhr von November 1934 bis Mai 1935 waren keine der 89 Befallenen unter den Vaccinierten. Allerdings sind die Zahlen der geimpften Fälle wie

auch der befallenen nichtgeimpften Fälle zu klein, um etwas sicher entscheidend auszusagen. Weitere solche Studien werden jetzt in der Stadt New York und in Newark, N. J., ausgeführt, wo grössere Gruppen von Kindern immunisiert werden und die Krankheitsziffern mit denjenigen von Kontrollgruppen verglichen werden.

Die Betrachtung der Anwendung von Poliomyelitisvaccin zeigt die ungeheure Grösse der Aufgabe. Die meisten Säuglinge und Kleinkinder sind für Krankheit äusserst empfänglich. Mit zunehmendem Alter sinkt die Bereitschaft für die Krankheit bis sie fünf Jahre alt sind, und die Mehrzahl gegen das Virus gefeit ist. Können wir annehmen fast alle Kinder zu immunisieren, da wir keine Probe ähnlich der Dick- und Schick-Proben haben, um festzustellen, welche Kinder empfindlich sind?

Es wäre am besten, wenn mit Vaccin nur empfindliche Kinder geimpft würden, wegen der Schwierigkeit genügende Vaccinmengen zu erzeugen. Eine immunologische oder Neutralisationsprobe für Antikörper bei einem kleinen Versuchstier würde deshalb von grossem Wert sein. Brodie, Goldberg und Stanley gelang es, Mäuse durch wiederholte, tägliche Röntgenbestrahlung für die Krankheit empfänglich zu machen; als Beweis traten nach intracerebraler Injektion des Virus cerebrale Manifestionen auf. Das Virus wurde dann auf normale unbehandelte Mäuse durch mehrere Passagen übertragen. Die Inkubationszeit bei den Mäusen war drei Tage, und es war möglich mit Hilfe dieser Tiere den Antikörpergehalt von Serum zu bestimmen. Die obengenannten drei Froscher stehen fest dazu, dass es Poliomyelitis-Virus war, das sie den Mäusen übertrugen, denn Kontrolltiere die in gleicher Weise mit Röntgenstrahlen, ja einige sogar mit verdoppelter Dosis behandelt waren, zeigten keine ähnlichen Symptome. Ferner:

1) Die Gehirne der Mäuse, Affen eingespritzt, erzeugten eine anscheinend typische Poliomyelitis mit den gewohnten histopathologischen Befunden.
2) Affen konnten gegen Affen-Passage-Virus mit dem Hirngewebe dieser Mäuse immunisiert werden.
3) Verschiedene Poliomyelitisantikörper enthaltende Sera haben das Mäusevirus neutralisiert.

Bei der Maus unterschied sich die Krankheit von der der Affen dadurch, dass sie bei dem kleineren Tier als eine Meningo-Encephalomyelitis auftrat. Das Virus verlor seine Affinität für Nervenzellen und ergriff meist die Bindegewebselemente des Zentralnervensystems. Nach jeder Passage war die Tierreaktion deutlicher und die Inkubationsdauer kürzer, bis nach der fünften Passage die Inkubationsdauer bei einer 10prozentigen Virussuspension nur 3 Tage betrug. Auch die Infektiosität wurde so gesteigert, dass bei der zwölften Passage das Virus bei einer Verdünnung von eins zu tausend infektiös war.

Nach mehreren Passagen war leider das Virus ganz verbraucht, so dass die Bestimmung bei immunen Kindern keinen Wert hat.

Allerdings wiederholen Brodie et alii die obengenannten Versuche, dabei wollen sie das Virus für Mäuse infektiös halten.

Jedenfalls werden jetzt mit dem Vaccin vom Gesundheitsamt der Stadt New York mehrere Tausende von Kindern geimpft um zu sehen, ob sie immun werden oder ob ein gleicher Prozentsatz von ihnen bei einer Epidemie befallen wird als von denjenigen, die nicht immunisiert wurden. Nach einer solchen Beobachtung wird es sich herausstellen ob mit Vaccin alle Kinder geimpft werden sollten, — eine Massnahme, die wahrscheinlich nur bei drohenden Epidemien angewandt werden wird.

Sind die Resultate befriedigend, werden viele Eltern von der Furcht befreit, dass ihre Kinder der Heine-Medin'schen Krankheit in verseuchten Gegenden zum Opfer fallen.

Zum Schluss möchte ich nicht verfehlen, Herrn Prof. Dr. med. Robert Bing für die Überlassung des Themas und seine liebenswürdige Unterstützung wie auch für die Korrektur meinen verbindlichsten Dank auszusprechen.

Literatur-Verzeichnis.

Abramson, H. L. J. Amer. Med. Ass. 1917, Bd. 68, 546.

Abramson, H. L. u. Gerber H. J. of Immun. 1918, Vol. 3, 435.

Aycock, W. L. a) J. Amer. Med. Ass. 1926, Bd. 87, 75.
b) Amer. J. Hyg. 1927, Bd. 7, 791.

Aycock, W. L. u. Kagan, J. R. J. med. res. Boston 1917, Bd. 36, 1.

Aycock, W. L. u. Kramer, S. D. J. Prev. Med. 1930, Vol. 4, 189.

Amoss, H. L. a) J. Exp. Med. 1918, Bd. 27, 443.
b) J. Amer. Med. Ass. 1921, Bd. 76, 2. Abt. 110.

Batten, F. E. Brain 1904.

Bing, R. Arch. f. Psych. 1905.

Brodie, M. a) Amer. J. Pub. Health, Bd. 25, No. 1, 1935.
b) J. Immunol. 1933, Bd. 25, 87.
c) Ebenda, 1933, Bd. 25, 71.
d) Ebenda, 1934, Vol. 27, No. 5.
e) Ebenda, 1934, Vol. 27, 395—405.
f) Ebenda, 1935, Vol. 28, No. 5.
g) Ebenda, 1935, Vol. 28, No. 1.
h) Proc. Soc. Exper. Biol. and Med. 1933, Bd. 30, 1238.
i) Ebenda, 1935, Vol. 32, 838.
j) Ebenda, 1935, Vol. 32, 832.
k) Amer. J. Dis. Child, 1934, 48, 57.
l) J. Exper. Med. 1932, Bd. 56, 493.
m) Ebenda, 1932, Bd. 56, 507.
n) Science 1934, Bd. 79, 594.
o) Ebenda, 1935, Vol. 81, No. 2100.

Brodie, M. u. Elvidge, A. R. Science 82, 420, 1934.

Brodie, M. u. Goldbloom, A. J. Exp. Med. 1931, Bd. 53, 885.

Brodie, M., Goldberg, S. A. u. Stanley, P. Science 1935, Vol. 81, No. 2100.

Brodie, M. u. Park, W. H. N. Y. State J. Med. 1935, Vol. 35, No. 16.

Brodie, M. u. Wortis, B. S. Archives Neur. and Psych.

Charcot Paris, 1877.

Charcot et Joffroy Arch. de physiol. norm. et pathol. 1870.

Clark, P. F. u. Amoss, H. L. J. Exp. Med. 1914, Bd. 19, 217.

Clark, P. F., Fraser, u. Amoss, H. L. J. Exp. Med. 1913, Bd. 18, 223.

Cornil, V. Compt. rend. Soc. biol. à Paris, 1864.

Davide, H. Office internat. d'hyg. pub. bull. mens., 1928, Vol. 20, 74.

Draper, C. J. Amer. Med. Assoc. 1917, Vol. 68, 1153.

Draper, G. Monograph on Acute Paralysis. Blakeston Son & Co., Phila. 1917.

Duchenne de Boulogne Paris, 1855.

Duchenne, G. M. Arch. gen. de Med. 1864.
Eissenlohr, C. Arch. f. Psychiatrie, 1879.
Erber, B. et Pettit, A. Comptes Rend. Soc. de Biol. 1932, Bd. 109, 819.
Erb, W. Arch. f. Psych. 1875.
Faber, H. K. Medicine 1933, Vol. 12, 2.
Flexner, S.
a) Fol. serol. 1911, Bd. 7, No. 12, 1101.
b) XV. Intern. Cong. f. Hyg., Washington 1912, Bd. 1, 2. Abt., S. 591.
c) Science 82, 402. Nov. 1935.
Flexner, S. u. Amoss, H. L.
a) J. Exp. Med. 1914, Bd. 20, 249.
b) Ebenda 1917, Bd. 25, 525.
c) Ebenda 1917, Bd. 25, 499.
d) Ebenda 1920, Bd. 31, 123.
e) Ebenda 1919, Bd. 29, 379.
Flexner, S. u. Clark, P. F.
a) J. Amer. Med. Ass. 1911, Bd. 56, 585.
b) Proc. Soc. Exp. Biol. and Med. 1912, Bd. 10, 16.
c) J. Exp. Med. 1913, Bd. 17, 577.
Flexner, S., Clark, P. F. u. Amoss, H. L.
a) J. Exp. Med. 1914, Bd. 19, 205.
b) Ebenda 1914, Bd. 19, 195.
Flexner, S. u. Lewis, P. A.
a) J. Amer. Med. Ass. 1909, Bd. 53, 1639.
b) Ebenda 1909, Bd. 53, 1913.
c) Ebenda 1909, Bd. 53, 2095.
d) Ebenda 1910, Bd. 54, 45.
Flexner, S. u. Noguchi, H.
a) J. Amer. Med. Ass. 1913, Bd. 60, 362.
b) J. Exp. Med. 1917, Bd. 25, 545.
c) Ebenda 1913, Bd. 18, 461.
Flexner, S., Noguchi, H. u. Amoss, H. L. J. Exp. Med. 1915, Bd. 21, 91.
Flexner, S., Peabody, F. W. u. Draper, G. J. Amer. Med. Ass. 1912, Bd. 58, 109.
Forssner u. Sjovall Zeitschr. f. klin. Med. 1907.
Gordon, W. S. Proc. Royal Soc. Med. 1934.
Gillian, A. G. u. Onstott, R. H. Amer. J. Pub. Health. 1936, Bd. 26, 149.
Harbitz, Fr. u. Scheel, O. Vidensk. Selsk. Skr. Christiani 1907
v. Heine, J.
a) Stuttgart, 1840.
b) Ibidem, 1860.
Hoche Arch. f. Psychiatrie, 1899.
Hoffmann, J. Deutsche Zeitschr. f. Nervenheilk. 1909.
Jagic, N. Wiener med. Wochenschr. 1889.
Jungeblut, C. W. u. Engle, E. T. J. Exper. Med. 1934, Bd. 59, 43.
Kady, H. Lemberg, 1889.
Kino, F. Zschr. f. d. ges. Neur. 1928, Bd. 113, 332.
Kling, C. et Levaditi, C. Paris. C. R. Soc. Biol. 1913, Bd. 74, 317.
Kolmer, J. A.
a) Amer. J. Sc. 1934, Bd. 188, 510.
b) Amer. J. Nursing, 1934, Bd. 35, 311.
c) J. Med. Soc. New Jersey, 1935, Bd. 32, 491.
d) J. Amer. Med. Ass. 1935, Bd. 105, 1956.
e) Amer. J. Pub. Health 1936, Bd. 26, 149.
f) Ebenda, Bd. 26, 126.

Kolmer, J. A. u. Towne, E. B. J. Med. Res. 1917, Bd. 36, 175.

Kolmer, J. A. u. Freese, A. M. J. Immun. 1917, Bd. 2, 327.

Kramer, S. D. Proc. Soc. Exper. Biol. and Med. 1933, Bd. 30, 1417.

Kramer, S. D., Aycock, W. L. e alii. New. Eng. J. Med. 1932, Bd. 206, 432.

Kramer, S. D. u. Schaeffer, M. Proc. Soc. Exper. Biol. and Med. 1933, Bd. 31, 409.

Kramer, S. D., Schaeffer, M. u. Park, W. H. J. Immun. 1934, Bd. 27, 199.

Kraus, R. Zschr. f. Imm. Forsch. 1911, Bd. 9, 117.

Laborde, J. V. De la paralysie de l'enfance. Paris 1864.

Lamy Rev. neurol., 1894.

Landsteiner, K. a) XV. intern. Kongr. f. Hyg., Washington 1913, Bd. 1, 2. Abt., S. 581.
b) Handbuch d. path. Mikroorganismen 1927, Bd. VIII, S. 777.

Landsteiner, K. et Levaditi, C. a) Ann. Pasteur 1910, Bd. 24, 833.
b) II. mém. Ebenda 1910, Bd. 25, 806.

Landsteiner, K. u. Popper, E. Zeitschr. f. Imm. Forsch. 1909, Bd. 2, 377.

Lange, F. L. Lehmanns med. Lehrbücher Bd. XI, 1930.

Leake, J. P. Hyg. Lab. Bull. No. 111 Washington 1918.

Leiner, C. u. v. Wiesner, R. a) W. kl. W. 1909, No. 49, S. 1698.
b) Ebenda 1910, No. 3, S. 91.
c) Ebenda 1910, No. 9, S. 323.
d) Ebenda 1910, No. 22, S. 817.

Levaditi, C. a) Presse méd. 1910, No. 6, S. 44.
b) C. R. Soc. Biol. 1913, Bd. 75, 202.
c) Ebenda 1910, No. 41, 378.

Levaditi, C. u. Landsteiner, K. a) Ann. Instit. Past. 1911, Vol. 25, 805.
b) Compt. rend. Soc. Biol. 1909.
c) Ebenda 1910.
d) Ebenda 1910.

Lovett, R. W. Boston Med. and Surg. J., 1908.

Marie, P. Progr. méd., 1885.

Medin, O. a) Verhandl. d. X. internat. Kongr. Berlin, 1890.
b) Arch. de méd. des enfants, 1898.

M'Gowan, J. P. J. of Path. and Bact. 1913/14, Bd. 18, 47.

Money, A. Trans. of the Pathol. Soc. of London, 1884.

Mott, F. W. Arch. of Neurol., 1899.

Müller, Ed. a) Münchner med. Wochenschr. 1909.
b) Die spinale Kinderlähmung, Berlin, 1910.

Neal, J. B. a) N. Y. State J. Med. 1935, Vol. 35, Nr. 16.
b) Poliomyelitis, International Committee. Williams & Wilkins Co. Baltimore 1932.

Neal, J. B., Abramson, H. L. et alii Arch. Int. Med. 1917, Vol. 20, 341.

Netter, A. a) Bull. et mém. soc. méd. des hôp. de Paris 1909, Bd. 28, 515.
b) Bull. soc. de pédiat. de Paris 1910, Bd. 12, 417.
c) XVII. Intern. Congr. of Med. London, 1913.
d) Bull. soc. de pédiat. de Paris, 1915, Bd. 74, 403.

Netter, A., Gendron, A. et Touraine a) C. R. Soc. Biol. 1911, Bd. 70, 625.
b) Ebenda 1911, Bd. 70, 707.
c) Ebenda 1911, Bd. 70, 739.

Netter, A. et Levaditi, C.	Compt. rend. Soc. biol. à Paris, 1910.
Oppenheim, H.	Lehrbuch der Nervenkrankheiten 5. Aufl. Berlin 1908.
Park, W. H.	a) J. Amer. Med. Ass. 1932, Vol. 99, Nr. 1050. b) Trans. Ass. Amer. Phys. 1932, XLVII, 123. c) N. Y. Sate J. Med. 1935, Vol. 35, Nr. 16.
Peabody, F. W., Draper, G. u. Dochez, A. R.	Monograph of Rockefeller Institute Nr. 4, 1912.
Picard, H.	Zeitschr. f. Hyg. 1926, Bd. 105, 307.
Pierce, C. C.	Bull. Office internat. d'hyg. pub. 1935, Bd. 27, 1949.
Pierson, R. H.	J. Amer. Med. Ass. 1914, Bd. 62, 678.
Prevost, J. L. et Vulpian	Compt. rend. Soc. biol. à Paris, 1865.
Redlich, E.	Wiener klin. Wochenschr. 1894.
Report of the collective investigation committee Epidemic Poliomyelitis.	J. Nerv. and Ment. Disease, Mon. Series No. 6, 1910.
Report on Poliomyelitis Epidemic in Manitoba, 1928.	Med. Res. Comm. of Univ. of Manitoba.
Report on California Epidemic, 1934.	(siehe Pierce, C. C.)
Rissler, J.	Nord. med. Ark. 1888.
Römer, P. H.	Münchner med. Wochenschr. 1910.
Römer, P. H. u. Joseph, K.	a) Münchner med. Wochenschr. 1910. b) Ebenda 1910. c) Ebenda 1910. d) Ebenda 1910. e) Ebenda 1910.
Rosenow, E. C.	a) J. inf. dis. 1918, Bd. 22, 379. b) Ebenda 1926, Bd. 38, 529. c) J. Amer. Med. Ass. 1924, Bd. 82, 449.
Rosenow, E. C. u. Gray, H.	J. inf. dis. 1918, Bd. 22, 345.
Rosenow, E. C. u. Towne, E. B.	J. med. res. 1917, Bd. 36, 175.
Rosenow, E. C., Towne, E. B. u. Hess, C. L.	J. inf. dis. 1918, Bd. 22, 313.
Rosenow, E. C. u. Wheeler, G. W.	J. inf. dis. 1918, Bd. 22, 281.
Rossi	Rev. neurol. 1905.
Schaeffer, M.	Proc. Soc. Exper. Biol. and Med. 1934, Bd. 31, 123.
Strauss, I.	(siehe Report of New York committee).
Strauss, I. u. Huntoon, F. M.	N. Y. State J. Med. 1910, Bd. 91, 64.
Strümpell, A.	Betr. z. pathol. Anat. u. klin. Med. Leipzig, 1887.
Underwood	Treatise of Diseases of Children, 1784.
Wickman, I.	a) Zeitschr. f. klin. Med. 1907. b) Arb. a. d. Path. Inst. d. Univ. Helsingfors, I. 1905. c) Jahrb. f. Kinderheilk. 1908. d) Die akute Poliomyelitis. Springer, Berlin 1911.
v. Wiesner, R. u. Leiner, C.	Verh. D. path. Ges. Jena 1910, S. 207.
Wright, H. J. u. Craighead, E. M.	J. Exp. Med. 1922, Bd. 36, 135.
Zingher, A.	J. Amer. Med. Ass. 1917, Vol. 68, 817.